

Université de Montréal

Évaluation d'indices de comparaison  
pour la substitution des solvants en milieu de travail

Par

Maximilien Debia

Département de santé environnementale et santé au travail

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales

en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ Doctor (Ph.D.)

en Santé publique

option Toxicologie et analyse du risque

Avril, 2010

© Maximilien Debia, 2010



Université de Montréal

Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

Évaluation d'indices de comparaison  
pour la substitution des solvants en milieu de travail

présentée par :

Maximilien Debia

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Joseph Zayed, président-rapporteur

Michel Gérin, directeur de recherche

Kannan Krishnan, codirecteur

Ginette Truchon, membre du jury

Claire Austin, examinatrice externe

Lise Goulet, représentante du doyen de la FESP



## RÉSUMÉ

La substitution est une méthode de prévention primaire qui permet l'élimination à la source des dangers pour les travailleurs. Une des étapes de la démarche est la comparaison des options afin de procéder au choix final. Divers indices de comparaison, basés sur des paramètres physicochimiques, sanitaires et environnementaux des substances, permettent de guider ce choix. Toutefois, aucune évaluation de ces indices n'a été effectuée dans le cas de la substitution des solvants. Une recherche de développement a été entreprise afin de proposer une méthodologie améliorée de comparaison des solvants.

La démarche d'analyse de substitution et la comparaison des options de remplacement à l'aide du rapport de danger de vapeur (« Vapour Hazard Ratio », VHR) ont été appliquées à un cas réel de substitution de solvants en entreprise. Trois indices de potentiel de surexposition (IPS) (VHR, « Måleteknisk Arbejdshygiejnisk Luftbehov » (MAL) et « SUBstitution FACtor » (SUBFAC)) et trois indices globaux de hiérarchisation des dangers (indice air ( $\psi_i^{air}$ ), « Indiana Relative Chemical Hazard Score » (IRCHS) et « Final Hazard Score » (FHS)) ont été évalués et comparés à partir de listes de 56 et 67 solvants respectivement. La problématique de la non-idéalité des mélanges a aussi été considérée par rapport aux IPS par l'évaluation et la comparaison de 50 mélanges de solvant. Une méthodologie d'établissement d'une valeur limite d'exposition (VLE), pour les solvants n'en possédant pas, a été développée par modélisation de type relations quantitatives propriété-propriété (QPPR). La modélisation QPPR des VLE, effectuée sur une liste de 88

solvants possédant une VLE, a été effectuée à partir des coefficients de partage octanol:air, octanol:eau, sang:air et des constantes métaboliques.

L'étude de cas a montré que l'utilisation du VHR facilitait la comparaison des options, bien qu'elle puisse se heurter à l'absence de VLE. Les indices VHR et SUBFAC ont été identifiés comme des méthodes très proches, caractérisées par une forte corrélation ( $R=0,99$ ) alors que l'indice MAL se distingue des deux autres IPS par une perte d'information sur la volatilité résultant en une corrélation plus faible avec le VHR ( $R=0,75$ ). L'impact de la non idéalité, évalué par le calcul de coefficients d'activité sur une série de 50 mélanges, a permis d'établir que les ratios entre les indices VHR corrigés et non corrigés variaient entre 0,57 et 2,7, suggérant un facteur de sécurité de cinq lors de la comparaison de mélanges. Les analyses de corrélation et de sensibilité ont montré que les indices de hiérarchisation des dangers différaient de façon importante sur leur prise en compte de paramètres comme la volatilité, les VLE, l'exposition cutanée, l'inflammabilité, la cancérogénicité et les divers paramètres environnementaux. Aucun de ces indices ne peut être recommandé pour la substitution des solvants. Deux modèles QPPR ont été développés afin de prédire des VLE et des VHR, et 61 % et 87 % des VHR prédits variaient respectivement d'un facteur maximal de deux et de cinq par rapport aux VHR calculés.

Nos résultats mènent à proposer une démarche améliorée de comparaison en deux étapes. Après un tri selon des critères prioritaires de santé, de sécurité et d'environnement, la comparaison devrait se baser sur le calcul du VHR tout en considérant d'autres paramètres selon la situation concrète de l'entreprise ou du procédé. La comparaison devra tenir

compte de la non-idéalité pour les mélanges, et de VLE estimées pour les solvants n'en possédant pas.

**Mots clés** : substitution, solvants, indices de comparaison, VHR, VLE, mélanges, QPPR, hygiène du travail

## ABSTRACT

Substitution is a primary preventive method which allows the elimination of hazards to workers at the source. One of the steps in substitution analysis is the comparison between options in order to choose the best alternative. Various comparison indices based on physicochemical, health and environmental parameters of substances may facilitate the choice. However, no evaluation of these indices has been done in the case of solvent substitution. Development research was undertaken in order to propose an improved methodology for solvent substitution.

A systematic procedure of solvent substitution was applied to a real workplace case and the comparison between options was made using the Vapour Hazard Ratio (VHR). Three Overexposure Potential Indices (OPIs) (VHR, « Måleteknisk Arbejdshygiejnisk Luftbehov » (MAL) and SUBstitution FACtor (SUBFAC)) and three comprehensive hazard screening indices (air index ( $\psi_i^{air}$ ), Indiana Relative Chemical Hazard Score (IRCHS) and Final Hazard Score (FHS)) were evaluated and compared using a list of 56 and 67 solvents respectively. In the case of mixtures, the effect of nonideality on OPIs was also investigated by comparing 50 solvent mixtures. Quantitative property-property relationship (QPPR) models were developed for estimating Occupational Exposure Limits (OELs) for solvents without OELs. QPPR models were made from octanol:air, blood:air and metabolic constants using a list of 88 solvents.

The case study showed that the use of the VHR made comparison of replacement options easier, although it was limited by the absence of an OEL for a solvent. VHR and SUBFAC



were shown to be close with excellent correlation between the two indices ( $R=0.99$ ) but a worse correlation was calculated between MAL and VHR ( $R=0.75$ ). This was attributed to the discrete nature of the volatility parameter in MAL. The impact of nonideality, evaluated by the calculation of activity coefficients on 50 solvent mixtures, resulted in ratios between corrected and non corrected VHRs varying between 0.57 and 2.7, suggesting that a safety factor of five could be used when comparing solvent mixtures. Correlation and sensitivity analysis showed that hazard screening indices differed in the way they integrate key substitution factors such as volatility, OEL, skin exposure, flammability, carcinogenicity and various environmental parameters. No index was found to be suitable for performing solvent substitution. Two QPPR modeling approaches were developed for computing OELs and VHRs; and 61 % and 87 % of the predicted VHRs were within a factor of two and five, respectively, of the calculated VHRs.

Our results lead us to propose an improved comparison procedure using a two-tier approach. In the first tier, a selection would eliminate solvent candidates having crucial health, safety and environmental impacts. In the second tier, the comparison would emphasize the VHR but also consider other parameters which are relevant to the specific context. Comparison would also take into account nonideality for mixtures and predicted OELs for solvents without such values.

**Keywords:** substitution, solvents, comparison indices, VHR, OEL, mixtures, QPPR, occupational hygiene

## TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ .....	v
ABSTRACT.....	viii
TABLE DES MATIÈRES .....	x
INDEX DES TABLEAUX .....	xv
INDEX DES FIGURES .....	xvii
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS .....	xix
REMERCIEMENTS.....	xxii
CHAPITRE I : INTRODUCTION GÉNÉRALE .....	1
1.1 Mise en contexte .....	2
1.1.1 Problématique des solvants.....	2
1.1.2 Substitution des solvants.....	7
1.1.3 Démarche d'analyse de substitution .....	9
1.2 Recension des outils pour la substitution des solvants .....	11
1.2.1 Banques de cas.....	12
1.2.2 Outils d'aide à la comparaison.....	12
1.2.2.1 Approches qualitatives.....	13
1.2.2.2 Approches semi-quantitatives .....	14
1.2.2.3 Approches quantitatives.....	15
1.2.3 Logiciels intégrés.....	16
1.3 Problématique des approches existantes de comparaison des solvants .....	17

1.4 Objectifs de la thèse .....	23
1.5 Organisation de la thèse .....	24
CHAPITRE II : ÉTUDE DE CAS DE SUBSTITUTION DE SOLVANT POUR LE NETTOYAGE DE DISJONCTEURS HAUTE TENSION .....	26
2.1 Résumé.....	28
2.2 Summary .....	29
2.3 Introduction.....	30
2.4 Méthodologie .....	32
2.5 Résultats .....	34
2.5.1 Identification du problème (étape 1).....	34
2.5.2 Le comité de substitution (étape 2).....	34
2.5.3 Étude du problème et définition des critères de sélection (étape 3).....	35
2.5.4 Proposition d'options de rechange (étape 4).....	38
2.5.5 Essais à petite échelle (étape 5).....	39
2.5.6 Évaluation des conséquences des options retenues (étape 6).....	39
2.5.7 Comparaison des options et choix (étape 7) .....	42
2.5.8 et 2.5.9 Implantation / Évaluation (étapes 8 et 9) .....	44
2.6 Discussion .....	45
2.7 Bibliographie.....	53
CHAPITRE III : ÉVALUATION COMPARATIVE DES INDICES DE POTENTIEL DE SUREXPOSITION UTILISÉS EN SUBSTITUTION DES SOLVANTS.....	62
3.1 Abstract .....	64

3.2	Introduction.....	66
3.3	Methods.....	71
3.3.1	Selection of solvents .....	71
3.3.2	Calculations of indices.....	72
3.3.3	Data selection.....	73
3.3.4	Statistical analysis.....	74
3.4	Results.....	75
3.4.1	OPIs for pure solvents.....	75
3.4.2	OPIs for mixtures.....	76
3.5	Discussion.....	77
3.6	Conclusion and recommendations .....	83
3.7	References.....	91

CHAPITRE IV : SUBSTITUTION DES SOLVANTS : ANALYSE DES INDICES		
GLOBAUX DE HIÉRARCHISATION DES DANGERS.....		98
4.1	Abstract.....	100
4.2	Introduction.....	102
4.3	Background.....	105
4.3.1	PARIS II.....	105
4.3.2	IRCHS.....	107
4.3.3	P2OASys.....	108
4.4	Methods.....	110
4.4.1	Solvent selection .....	110
4.4.2	Index calculations .....	110

4.4.3 Sources of data .....	113
4.4.4 Correlation analyses .....	114
4.4.5 Sensitivity analyses .....	114
4.5 Results .....	115
4.6 Discussion .....	117
4.6.1 Comparison between indices.....	117
4.6.2 Sensitivity analysis.....	119
4.6.3 Evaluation of the three comprehensive hazard screening indices.....	123
4.7 Conclusion and recommendations .....	127
4.8 References .....	135
CHAPITRE V : DÉVELOPPEMENT DE RELATIONS QUANTITATIVES PROPRIÉTÉ- PROPRIÉTÉ (QPPR) POUR CALCULER DES VALEURS LIMITES D'EXPOSITION (VLE) ET DES RAPPORTS DE DANGER DE VAPEUR (VHR) POUR LES SOLVANTS ORGANIQUES.....	146
5.1 Abstract .....	148
5.2 Introduction .....	150
5.3 Methods.....	153
5.3.1 Chemicals.....	153
5.3.2 Solvents with local modes of action .....	153
5.3.3 Solvents with systemic modes of action .....	154
5.3.4 VHR calculations .....	157
5.3.5 Statistical analysis .....	158
5.4 Results.....	159

5.4.1 Prediction of OELs for solvents with local modes of action .....	159
5.4.2 Prediction of OELs for solvents with systemic modes of action .....	160
5.4.3 VHR calculations .....	161
5.5 Discussion .....	162
5.5.1 Prediction of OELs for solvents with local modes of action .....	162
5.5.2 Prediction of OELs for solvents with systemic modes of action .....	163
5.5.3 Illustration of the use of QPPR modeling approaches for computing OEL and VHR in solvent substitution .....	166
5.6 Conclusion .....	168
5.7 References .....	185
CHAPITRE VI : Discussion générale.....	193
6.1 Outils de comparaison des solvants .....	195
6.2 Problématique des mélanges dans la démarche d'analyse de substitution des solvants.....	202
6.3 Méthodologie d'établissement d'une valeur limite d'exposition professionnelle pour les solvants n'en possédant pas .....	205
6.4 Démarche améliorée d'analyse de substitution des solvants .....	208
6.5 Conclusion générale.....	211
CHAPITRE VII : Bibliographie .....	215

## INDEX DES TABLEAUX

### CHAPITRE I : INTRODUCTION GÉNÉRALE

Tableau 1. Exemples de solvants industriels et leurs principaux dangers .....	4
---	---

### CHAPITRE II : ÉTUDE DE CAS DE SUBSTITUTION DE SOLVANT POUR LE NETTOYAGE DE DISJONCTEURS HAUTE TENSION

Tableau 1. Niveaux d'exposition aux solvants de travailleurs nettoyant des disjoncteurs ..	49
Tableau 2. Description des options de rechange proposées lors de l'étape 4 .....	50
Tableau 3. Observations réalisées par deux travailleurs lors des essais à petite échelle .....	51
Tableau 4. Comparaison des solvants Securo, OS-20, Varsol <sup>®</sup> 3139 et Skysol .....	52

### CHAPITRE III : ÉVALUATION COMPARATIVE DES INDICES DE POTENTIEL DE SUREXPOSITION UTILISÉS EN SUBSTITUTION DES SOLVANTS

Table 1. Values of VHR, SUBFAC and MAL indices and ranks for 56 pure solvents .....	85
Table 2. Values of VHRmi, VHRmc, SUBFACm and MALm indices for 50 solvent-based mixtures .....	87

### CHAPITRE IV : SUBSTITUTION DES SOLVANTS : ANALYSE DES INDICES GLOBAUX DE HIÉRARCHISATION DES DANGERS

Table I. Parameters used in the calculation of the comparison indices .....	129
Table II. Values and ranks of VHR, $\psi_i^{\text{air}}$ , IRCHS and FHS for 67 solvents .....	131
Table III. Spearman rank correlation coefficients between VHR, $\psi_i^{\text{air}}$ , IRCHS and FHS for 67 solvents .....	133

Table IV. Average sensitivity ratios (SRs) of $\psi_i^{\text{air}}$ , IRCHS and FHS parameters .....	134
--	-----

## CHAPITRE V : DÉVELOPPEMENT DE RELATIONS QUANTITATIVES PROPRIÉTÉ-PROPRIÉTÉ (QPPR) POUR CALCULER DES VALEURS LIMITES D'EXPOSITION (VLE) ET DES RAPPORTS DE DANGER DE VAPEUR (VHR) POUR LES SOLVANTS ORGANIQUES

Table 1. Values of logTWA OELs and the corresponding TWA OELs basis (irritation and/or systemic), logK <sub>oa</sub> , logK <sub>oila</sub> and logK <sub>fa</sub> for 88 solvents.....	169
---	-----

Table 2. Human metabolic kinetic constants .....	171
--	-----

Table 3. Regressions for predicting log TWA from the logK <sub>oa</sub> , logK <sub>oila</sub> and logK <sub>fa</sub> for only irritants and all irritants.....	172
---	-----

Table 4. Recommended and predicted OELs for the 21 solvents with irritant modes of action.....	173
--	-----

Table 5. Calculated EICs and KVF's for 16 solvents with systemic modes of action.....	174
---	-----

Table 6. Regressions for predicting log EIC from the logK <sub>ow</sub> , logK <sub>oilw</sub> and logK <sub>fw</sub> for 16 solvents with systemic modes of action.....	175
--	-----

Table 7. Recommended and predicted OELs for the 17 solvents with systemic modes of action using EIC.....	176
--	-----

Table 8. Recommended and predicted OELs for the 27 solvents with systemic modes of action using EIC(2).....	177
---	-----

## CHAPITRE VI : DISCUSSION GÉNÉRALE

Tableau 2. Synthèse des principaux résultats obtenus pour faciliter la démarche d'analyse de substitution .....	194
---	-----



## INDEX DES FIGURES

### CHAPITRE I : INTRODUCTION GÉNÉRALE

Figure 1. Démarche d'analyse de substitution en 9 étapes présentée par Gérin et Bégin (2002).....	9
---	---

### CHAPITRE III : ÉVALUATION COMPARATIVE DES INDICES DE POTENTIEL DE SUREXPOSITION UTILISÉS EN SUBSTITUTION DES SOLVANTS

Figure 1. Correlations between VHR and SUBFAC indices (A) and VHR and MAL indices (B)* .....	89
Figure 2. Correlations between VHRmi and VHRmc indices (A), VHRmc and SUBFACm indices (B), VHRmi and SUBFACm indices (C) and VHRmi and MALm indices (D) for 50 solvent-based mixtures. ....	90

### CHAPITRE V : DÉVELOPPEMENT DE RELATIONS QUANTITATIVES PROPRIÉTÉ-PROPRIÉTÉ (QPPR) POUR CALCULER DES VALEURS LIMITES D'EXPOSITION (VLE) ET DES RAPPORTS DE DANGER DE VAPEUR (VHR) POUR LES SOLVANTS ORGANIQUES

Figure 1. Relationship between logKoa and logTWA OELs for solvents with irritant modes of action.....	178
Figure 2. Relationship between logKoa and logTWA OELs for all solvents with irritant modes of action.....	179
Figure 3. Relationship between logTWA OELs and logEICs for 16 solvents with systemic modes of action.....	180

Figure 4. EICs for cyclohexane, 1,1-Dichloroethane, xylenes and ethylbenzene which have the same value of OEL (100 ppm, 4.1  $\mu\text{mol/L}$ ).....181

Figure 5. Relationship between logKow and logEICs for 16 solvents with systemic modes of action .....182

Figure 6. Relationship between logKow and logEIC(2)s for 27 solvents with systemic modes of action .....183

Figure 7. Relationship between predicted and calculated VHRs.....184

## LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

AFSSET : Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

ALARA : As Low As Reasonably Achievable

AWARE : Adequate Warning and Air Requirement

CCIPP : Centre canadien d'information sur la prévention de la pollution

CHEMS-1 : Chemical Hazard Evaluation for Management Strategies

CL<sub>50</sub> : Concentration létale cinquante

CMR : Substances cancérogènes (C), mutagènes (M) et toxiques pour la reproduction (R)

COV : Composé organique volatil

DL<sub>50</sub> : Dose létale cinquante

DMENO : Doses minimales entraînant un effet nocif observé

DSENO : Doses sans effet nocif observé

ECETOX : European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals

FHS : Final Hazard Score de P2OASys

INRS : Institut national de recherche et de sécurité

IPS : Indices de potentiel de surexposition

IRCHS : Indiana Relative Chemical Hazard Score

IRSST : Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail

K<sub>ae</sub> : Coefficient de partage air:eau

K<sub>b</sub> : Indice Kauri-butanol

K<sub>m</sub> : Constante de Michaelis

Koe : Coefficient de partage octanol:eau

MAL : « Måleteknisk Arbejdshygiejnisk Luftbehov » (quantité d'air nécessaire pour l'hygiène du travail)

NFPA : National Fire Protection Association

OAR : Occupational Air Requirement

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

OPI : Overexposure Potential Index

P2OASys : Pollution Prevention Options Analysis System

PARIS II : Program for Assisting the Replacement of Industrial Solvents

QPPR : Quantitative Property-Property Relationship

REACH : Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals

SGH : Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques

SIMDUT : Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail

SNAP : Significant New Alternatives Program

SUBFAC : SUBstitution FACtor

SUBTEC : SUBstitution TEChnique

TURI : Toxics Use Reduction Institute

UNIFAC : Uniquac Functional Group Activity Coefficients

U.S. DOT : United States Department of Transportation

U.S. EPA : United States Environmental Protection Agency

VHR : Vapour Hazard Ratio

VHR<sub>mi</sub> : Vapour Hazard Ratio du mélange idéal

VHR<sub>mc</sub> : Vapour Hazard Ratio du mélange corrigé

VLE : Valeur limite d'exposition

$V_{max}$  : Vitesse maximale pour la biotransformation

$\psi_i^{air}$  : Indice air pour la substance i

$\psi_i^{env}$  : Indice environnement pour la substance i

$\gamma_i$  : Coefficient d'activité de la substance i

## REMERCIEMENTS

Je remercie l'Institut Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) et l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET) pour avoir appuyé les travaux de recherche présentés dans cette thèse.

Je remercie Michel Gérin, mon directeur de recherche, pour m'avoir brillamment dirigé tout au long de mes études doctorales et pour m'avoir fait confiance. Je remercie également Denis Bégin, qui, par sa rigueur, m'a fait découvrir une facette importante de la recherche. Michel, Denis, toutes ces corrections n'auront pas été chronophages ! Je remercie également Kannan Krishnan, mon codirecteur qui a grandement contribué à ma formation par son enseignement de la toxicologie et André Dufresne pour ses encouragements et son soutien.

Je remercie toute l'équipe du Département de santé environnementale et santé au travail, et particulièrement mes deux collègues de bureau, Charles et Fatim, ce fût un plaisir de vous côtoyer durant ces années. Je remercie aussi spécialement, mes deux amis, Thomas et Cyril, sans qui mon doctorat n'aurait jamais été aussi plaisant !

Je remercie ma famille pour son support et son soutien dans mes choix de vie. Je suis très heureux et fier aujourd'hui de pouvoir enfin vous le dire : « J'AI FINI ! ».

Finalement, je remercie Julie et Félix, mes deux amours. Je vous aime !

# **CHAPITRE I : INTRODUCTION GÉNÉRALE**

# 1. INTRODUCTION GÉNÉRALE

## 1.1 Mise en contexte

### 1.1.1 Problématique des solvants

En milieu industriel, les solvants organiques sont des composés chimiques qui ont le pouvoir de former avec d'autres substances une solution homogène (Bégin et Gérin, 2002). Ils sont principalement utilisés pour peindre, dissoudre, diluer, décaper, nettoyer, coller, imprimer. L'exposition professionnelle aux solvants est toujours une préoccupation majeure des spécialistes de la santé au travail et des autorités de santé publique (MSSS, 2003; Lundberg et coll., 2005). Quatorze millions de tonnes de solvants sont utilisées annuellement dans le monde, les États-Unis en consommant environ le quart (Bray, 2003). Au Québec, une enquête sociale a démontré que 9,5% des travailleurs s'estimaient exposés aux solvants sur leur lieu de travail (Marchand et Blanc, 2006). Gérin et Bégin (2002) estiment, quant à eux, qu'entre 150 000 et 300 000 travailleurs québécois seraient exposés aux solvants (Gérin et Bégin, 2002). On a aussi estimé récemment, en interrogeant près de 50 000 salariés français par des médecins du travail, que 14 % de l'ensemble des ces salariés seraient exposés au moins à un solvant dans le cadre de leur travail et que tous les secteurs industriels sont susceptibles d'être touchés (Arnaudo et coll., 2004). L'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) a d'ailleurs effectué une « cartographie » de l'utilisation des solvants en France, notamment en réalisant une recension par nature de solvant (Triolet, 2005). Dans cette recension, l'auteur identifie 33 solvants représentant 93 % de la consommation globale de solvants en France évaluée à 548 kt. Les dangers des



solvants par rapport à la santé et la sécurité au travail et, plus récemment, par rapport à l'environnement sont reconnus. Le tableau 1 présente les principaux effets de certains solvants industriels.

**Tableau 1. Exemples de solvants industriels et leurs principaux dangers**

<b>Dangers</b> <b>Familles de solvants</b>	<b>Irritation</b>	<b>Neurotoxicité</b>	<b>Effets foie/reins</b>	<b>Cancer</b>	<b>Effets sur la reproduction et le développement</b>	<b>Inflammabilité</b>	<b>Déplétion de la couche d'ozone, réchauffement global ou smog photo-chimique</b>
<b>Hydrocarbures aliphatiques</b>	Cyclohexane	n-Hexane			n-Hexane	Cyclohexane Cyclopentane Heptane	n-Hexane Heptane
<b>Hydrocarbures aromatiques</b>	Toluène Xylène Styrène Éthylbenzène	Toluène Xylène Styrène Éthylbenzène	Toluène	Benzène Styrène	Toluène Xylène Benzène	Toluène	Toluène Xylène Benzène
<b>Hydrocarbures chlorés</b>	Trichloroéthylène Perchloroéthylène Chloroforme	Trichloroéthylène Perchloroéthylène Dichlorométhane	Chloroforme Tétrachlorure de carbone	Trichloroéthylène Perchloroéthylène	Tétrachlorure de carbone Chloroforme	1,2-Dichloroéthane	Tétrachlorure de carbone 1,1,1-Trichloroéthane
<b>Alcools</b>	Butanol Isopropanol	Isopropanol Méthanol	Éthanol Isobutanol		Éthanol Méthanol	Méthanol Isopropanol Éthanol	
<b>Cétones</b>	Acétone Méthyléthylecétone	Méthylbutylcétone Méthyléthylecétone			Méthyléthylecétone	Acétone Méthyléthylecétone	
<b>Esters</b>	Acétate de butyle Acétate d'éthyle					Acétate d'éthyle	
<b>Éthers</b>	Éther éthylique Tétrahydrofurane	Tétrahydrofurane	Tétrahydrofurane			Éther éthylique	
<b>Glycols</b>			Éthylène glycol 1,4-Dioxane		Éthylène Glycol		
<b>Éthers de Glycol</b>	2-Butoxyéthanol				2-Éthoxyéthanol 2-Méthoxyéthanol		
<b>Autres</b>	Disulfure de carbone Diméthyle sulfoxyde Térébenthine	Disulfure de carbone Acrylamide	2-Nitropropane Diméthylformamide		Disulfure de carbone Diméthylformamide 1-Bromopropane		Chlorofluorocarbones Perfluorocarbones Hydrofluorocarbones

Données issues de Gérin (2002), Bruckner et coll. (2008), Leira et coll. (2009), Lundberg et coll. (2005) et Lauwerys et coll. (2007)

Les principaux effets sur la santé reliés à une exposition aux solvants se caractérisent, selon la substance, par des effets sur le système nerveux central ou périphérique, des irritations des yeux et des muqueuses, des effets hépatiques et rénaux, des effets cancérogènes et des effets sur la reproduction et le développement (Gérin, 2002; Lundberg et coll., 2005; Lauwerys et coll., 2007; Bruckner et coll., 2008; Leira et coll., 2009). Bien que ces effets soient à la base des valeurs limites d'exposition (VLE) pour de nombreux solvants en milieu de travail, le dépassement des normes est encore observé et peut mener à des situations préoccupantes. Parmi les solvants pour lesquels des dépassements fréquents des normes ont été observés en France, on peut signaler : 1) des solvants possédant des tensions de vapeur élevées ( $> 150$  mm Hg) tels que le chloroforme et l'éther éthylique avec, respectivement, 47 % et 46 % des mesures qui dépassaient les VLE-8 heures et 2) des solvants caractérisés par des VLE-8 heures faibles ( $\leq 5$  ppm) tels que le chloroforme, le 2-éthoxyéthanol et le benzène avec, respectivement, 47 %, 15 % et 13 % des mesures qui dépassaient les VLE-8 heures (INRS, 2010). Toutefois, l'inhalation n'est pas la seule voie potentielle d'exposition aux solvants. L'absorption percutanée doit aussi être considérée comme une voie potentielle d'exposition. L'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) reconnaît d'ailleurs que pour de nombreux solvants, comme par exemple, le diméthylformamide, le 1,4-dioxane, le tétrahydrofurane et le méthanol, une contribution significative de l'exposition peut se faire par la peau (ACGIH, 2009). Des situations d'exposition de travailleurs à des solvants, durant lesquelles l'absorption percutanée a été jugée non négligeable, ont aussi été rapportées dans la littérature (Franco et coll., 2007).

Les effets toxiques des solvants sur la santé sont décrits par des systèmes de classification et de réglementation (p. ex. la cancérogénicité, la mutagénicité et la toxicité sur la reproduction et le développement, VLE-8 heures, VLE-plafond, VLE-15 minutes, notation « peau »), des étiquetages (p. ex. Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT) (Canada (Gouvernement du Canada, 1988)) et Système Général Harmonisé (SGH) de classification et d'étiquetage des produits chimiques (International (ONU, 2003)) et des informations de type toxicologique (p. ex. tests de létalité et tests d'effets cutanés et oculaires). Des paramètres physicochimiques permettent aussi d'évaluer l'exposition (p. ex. tensions de vapeur, coefficients de partage octanol/eau (K<sub>ow</sub>)).

L'incendie et l'explosion constituent les deux principaux types de dangers physiques relatifs à la sécurité des travailleurs manipulant des solvants. Ces dangers, ainsi que le choix des mesures de prévention et de protection qui y sont associés, sont décrits par des paramètres physiques tels que le point d'éclair, la température d'auto-ignition, les limites d'inflammabilité, la densité du liquide, la densité des vapeurs et la miscibilité dans l'eau (Bonneville, 2002).

Depuis une vingtaine d'années, la problématique des solvants s'est élargie par des considérations de pollution environnementale et de santé du public. En effet, les solvants sont associés, selon leur nature, à la déplétion de la couche d'ozone, au smog photochimique, à des effets spécifiques de pollution de l'air, au changement climatique et à la contamination des eaux et des sols (Roy, 2001; Bruckner et coll., 2008; Costa, 2008). Ces effets sur l'environnement sont décrits par des paramètres toxicologiques (p. ex. tests

de létalité sur diverses espèces de poissons, d'insectes et de crustacés), des potentiels d'effets (potentiel de formation d'ozone troposphérique, potentiel de destruction de la couche d'ozone stratosphérique et potentiel de réchauffement global) ainsi que des paramètres physicochimiques permettant d'évaluer le devenir des solvants dans l'environnement (p. ex. tensions de vapeur, solubilité dans l'eau, coefficient de partage carbone organique-eau, K<sub>ow</sub>, demi-vie atmosphérique, demandes biologique et chimique en oxygène).

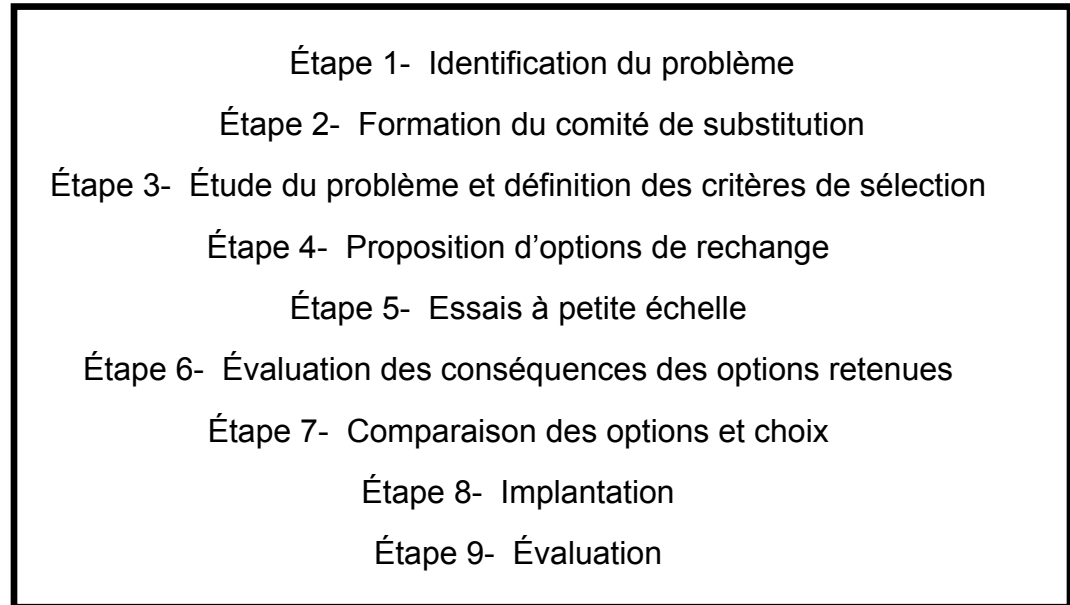
### 1.1.2 Substitution des solvants

La substitution consiste à éliminer l'utilisation d'une substance dangereuse en la remplaçant par une autre moins dangereuse ou par un procédé différent. Elle est une démarche de prévention primaire qui vise à éliminer à la source les dangers pour les travailleurs. Dans la hiérarchie des activités de prévention, la substitution doit être entreprise prioritairement par rapport aux méthodes comme l'isolation de la source, le captage à la source ou encore les moyens et équipements de protection individuelle (Ménard, 2004). Le contexte législatif européen en matière de substances chimiques, incluant les solvants, est particulièrement riche sur ce sujet avec l'entrée en vigueur en 2007 de la réglementation REACH ((Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) qui vise entre autres le renforcement de la substitution des substances extrêmement préoccupantes (Parlement européen et Conseil de l'Union européenne, 30 décembre 2006). Parmi ces substances, on trouve notamment des solvants cancérigènes (C), mutagènes (M) et toxiques pour la reproduction (R) (faisant partie du groupe des substances dites CMR) de catégories 1 et 2 tels que le 1-bromopropane (R2), le

benzène (C1 et M2), le diméthylformamide (R2), le 2-éthoxyéthanol (R2), le trichloroéthylène (C2) et le White-spirit ou solvant Stoddard (C2) ainsi que l'ensemble des produits pétroliers contenant plus de 0,1% (en poids) de benzène, 0,1% (en poids) de 1,3-butadiène et 0,005% (en poids) de benzo[a]pyrène (Commission des communautés européennes, 21 août 2001; Miraval, 2002). Au Québec, la substitution est encouragée par l'article 39 du Règlement sur la santé et la sécurité du travail qui souligne que : « autant que possible, les matières dangereuses qui sont sources de gaz, de fumées, de vapeurs, de poussières ou de brouillards doivent être remplacées par des matières qui ne le sont pas ou, encore, qui le sont moins » (Gouvernement du Québec, 18 juillet 2001).

Diverses recherches ont permis de mettre au point des procédures pour l'implantation de la substitution (Sørensen et Sthyr Petersen, 1988; Goldschmidt, 1993; Callahan et Sciarrotta, 1993-1994; Shapiro et coll., 1994; TURI, 1994; Callahan et Green, 1995; Filskov et coll., 1996; Zhao et Cabezas, 1998; Gérin et Bégin, 2002). Parmi ces procédures, une démarche d'analyse de substitution en neuf étapes, adaptée des travaux de Goldschmidt, Filskov et coll. et Callahan et Green (Goldschmidt, 1993; Callahan et Green, 1995; Filskov et coll., 1996), a été proposée spécifiquement pour les solvants (Begin et Gérin, 2001; Gérin et Bégin, 2002).

### 1.1.3 Démarche d'analyse de substitution



**Figure 1. Démarche d'analyse de substitution en 9 étapes présentée par Gérin et Bégin (2002)**

La démarche d'analyse de substitution est présentée à la figure 1. Les trois premières étapes concernent les phases préalables à la réalisation d'un projet de substitution. Il s'agit de l'identification du problème, de la formation du comité de substitution et de l'étude du problème et de la définition des critères de sélection. Lors de la 4<sup>e</sup> étape de la démarche, plusieurs options de rechange sont proposées pour remplacer le solvant indésirable. Les sources d'information peuvent être extrêmement variées : proposition de la direction, de l'hygiéniste, du fournisseur, recherches à partir de logiciels spécialisés, d'études de cas de substitution déjà réalisées et de revues de littérature. La 5<sup>e</sup> étape permet de réduire le nombre d'option de remplacement dans le but de sélectionner pour la suite de l'étude

uniquement les solvants qui seront techniquement efficaces. Cette présélection permet d'éviter des recherches de littérature souvent longues pour évaluer les conséquences des options. Les 6<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> étapes de la démarche demandent d'évaluer les produits retenus lors de la 5<sup>e</sup> étape et de les comparer entre eux ainsi qu'avec celui ou ceux que l'on veut éliminer afin de choisir le solvant de substitution. Les produits doivent être évalués en fonction de leurs conséquences sur les facteurs de santé et sécurité du travail, d'environnement, de coûts, de méthodes de travail et de formation des employés (Shapiro et coll., 1994; Gérin et Bégin, 2002). La comparaison est une étape complexe de la démarche qui exige une expertise en toxicologies industrielle et environnementale, ce qui n'est pas toujours possible pour un hygiéniste ou technicien en hygiène du travail ou consultant et *a fortiori* pour les petites et moyennes entreprises (Bégin et coll., 2008). Les 8<sup>e</sup> et 9<sup>e</sup> étapes concernent l'implantation du substitut et l'évaluation de la substitution.

Mirza et coll. (2000) ont effectué une étude de cas de substitution de trichloroéthylène utilisé comme détachant dans l'industrie du textile. Une démarche d'analyse de substitution en 9 étapes, proche de celle proposée par Gérin et Bégin (2002), a été appliquée et une étude comparative qualitative des options de remplacement a été effectuée en considérant les aspects techniques, la santé, la sécurité, l'environnement, la réglementation et les coûts. Parmi les difficultés rencontrées lors du projet, les auteurs indiquent qu'il est difficile d'identifier les effets sur la santé et/ou l'environnement de nouveaux produits comme le 1-bromopropane. La démarche a été clairement identifiée comme un procédé long (2 ans) et exigeant en terme de communication et de recherche. De plus, les auteurs indiquent que si l'objectif de l'étude était en partie d'évaluer la démarche d'analyse de substitution, sa validation ne peut se faire sur une seule étude de cas.



D'autres études ont aussi été effectuées dans des entreprises québécoises afin d'étudier la démarche d'analyse de substitution (Bégin et Gérin, 2001). Des problématiques, liées au manque de connaissance concernant les toxicités humaine et environnementale de certains solvants ainsi que par rapport à la prise de décision basée sur des données difficilement comparables, ont notamment été soulevées au moment de comparer les options de remplacement. De plus, la recherche a mené à modifier la démarche appliquée par Mirza et coll. (2000) pour recommander la démarche telle que présentée dans la figure 1.

Finalement, les étapes de comparaison et de sélection impliquent un choix éclairé notamment fondé sur des critères relatifs à l'environnement et à la santé et sécurité du travail (Gérin et Bégin, 2002). Ces recherches sont souvent complexes et nécessitent de consulter de nombreuses sources d'information. Goldschmidt (1993), Gérin et Bégin (2002) et Filskov et coll. (1996) s'accordent à dire que les étapes de comparaison et de choix du solvant de substitution sont problématiques et qu'il est souvent difficile de comparer des substances ayant des effets différents.

## **1.2 Recension des outils pour la substitution des solvants**

Certains chercheurs et organismes ont développé des outils pour accompagner les intervenants lors de l'une ou l'autre des étapes de la démarche d'analyse de substitution. Tout d'abord, des banques de cas permettent d'identifier des substituts potentiels lors de

l'étape 4 de la démarche. Des outils d'aide à la comparaison ont aussi été développés et peuvent être utilisés lors des étapes d'évaluation et de comparaison des options de substitution (étapes 6 et 7). Des logiciels intégrés permettent aussi de générer et/ou de sélectionner des solvants avec des caractéristiques spécifiques (étape 4) et de les comparer à partir de différents types d'indices (étape 7).

### 1.2.1 Banques de cas

Les banques de cas recensent des exemples de substitutions réussies dans différents secteurs d'activité et différents procédés. On peut citer le site danois Catsub (Alectia, 2010) qui propose près de 300 exemples de substitution parmi lesquels de nombreuses substitutions de solvants ou encore la base de données du Centre canadien d'information sur la prévention de la pollution (CCIPP) (EC, 2010). Ces banques de cas permettent d'orienter les intervenants vers certaines options de substitution mais ne remplacent pas la démarche dans sa globalité puisque toute analyse de substitution doit entreprendre une analyse détaillée des enjeux de santé, de sécurité, d'environnement mais aussi des dimensions techniques, humaines, organisationnelles et financières (Gérin et Bégin, 2002).

### 1.2.2 Outils d'aide à la comparaison

Plusieurs outils d'évaluation et de comparaison des options de substitution ont été développés afin d'orienter et de faciliter les étapes menant au choix du substitut. Edwards et coll. (2005) ont recensé neuf outils incluant des outils de comparaison ainsi qu'un logiciel de prédiction portant sur les méthodes et les outils de réduction des risques liés aux

substances toxiques. Lanfers et Piringer (2003) ont également étudié divers outils utiles dans la gestion du risque chimique dont des outils de gestion graduée des substances chimiques (également appelés outils de « control banding »), de substitution et d'évaluation de l'exposition. Une revue de littérature sur les méthodes disponibles aidant à la comparaison des solvants dans le but de faire de la substitution en milieu de travail a aussi été récemment publiée (Bégin et coll., 2008). Les outils de comparaison identifiés dans cette dernière étude sont des logiciels, des systèmes de codage ou d'indices de danger qui pourraient servir aux étapes 6 et 7 de la démarche d'analyse de substitution. Malgré la grande diversité de ces outils, il est possible de les classer en trois catégories : les approches qualitatives, semi-quantitatives et quantitatives.

#### *1.2.2.1 Approches qualitatives*

Les approches qualitatives sont basées sur une comparaison subjective de différents paramètres. Ces approches vont de simples comparaisons de classification réglementaire, d'étiquetage et d'informations disponibles sur les fiches signalétiques à des guides plus complets de sélection de solvant de substitution. Les guides de sélection identifient les différents paramètres à considérer pour comparer des solvants entre eux. Le modèle à colonnes (« column model ») (Smola, 2002), le guide de Cook (2003), le guide de Curzons et coll. (1999) et le guide du Toxics Use Reduction Institute (TURI, 1994) sont des exemples de ces méthodologies. Afin de les illustrer, prenons l'exemple du guide proposé par Cook où 13 critères sont proposés pour sélectionner des options de remplacement au solvant de nettoyage HCFC-141b. Ces critères sont l'approbation de la substance par l'agence américaine de protection de l'environnement (U.S. Environmental Protection

Agency (U.S. EPA)) en vertu de son programme « Significant New Alternatives Program (SNAP) », l'inflammabilité, la cancérogénicité ou la toxicité pour la reproduction, l'efficacité de nettoyage, l'indice Kauri-butanol (Kb), le potentiel de déplétion de la couche d'ozone stratosphérique, l'odeur, le taux d'évaporation relatif au trichloroéthylène, la tension de surface, la compatibilité avec les plastiques, le potentiel de formation de smog photochimique et le potentiel de réchauffement climatique global (Cook, 2003).

#### *1.2.2.2 Approches semi-quantitatives*

Les approches semi-quantitatives utilisent des informations simples, qui peuvent être chiffrées ou catégorisées, afin d'évaluer un indice global de hiérarchisation des dangers. Ces indices incluent diverses dimensions de la substitution mises en équations paramétriques. Plusieurs indices spécifiques à la problématique étudiée ont été identifiés dans la littérature : « Final Hazard Score » (FHS) du « Pollution Prevention Options Analysis System » (P2OASys) (Tickner, 1997), « Indiana Relative Chemical Hazard Score » (IRCHS) (Simpson, 2002) et indice air ( $\Psi_i^{air}$ ) du « Program for Assisting the Replacement of Industrial Solvents » (PARIS II) (Cabezas et coll., 2000). Le score FHS, de 0 à 110, prend en compte 61 critères de danger répartis en 11 catégories (effets aigus chez l'humain, effets chroniques chez l'humain, dangers physiques, dangers aquatiques, persistance/bioaccumulation, dangers atmosphériques, danger de remise au rebut, danger chimique, utilisation d'énergie et de ressources, dangers liés au cycle de vie du produit et potentiel d'exposition (Tickner, 1997). Le score IRCHS, de 0 à 100, est déterminé à partir d'un score d'impact environnemental et d'un score d'impact sur la santé et la sécurité au travail. Au total, 13 scores d'impact sont pris en compte dans le calcul de l'indice à partir

des paramètres suivants : VLE-8h, VLE-15min, classement cancérogène du U.S. EPA ou de l'ACGIH, classement du « National Fire Protection Association » (NFPA) inflammabilité et réactivité, classement du U.S. « Department of Transportation » (U.S. DOT) pour la corrosivité, indice aquatique (« Chemical Hazard Evaluation for Management Strategies » (CHEMS-1)), différentes réglementations américaines pour évaluer les impacts atmosphérique, terrestre et sur la couche d'ozone, tension de vapeur, point d'ébullition et de fusion et notation peau de l'ACGIH (Whaley et coll., 1999; Simpson, 2002). L'indice  $\Psi_i^{air}$  associe un indice environnemental ( $\Psi_i^{env}$ ) et la capacité d'une substance à s'évaporer en considérant la tension de vapeur de la substance. L'indice  $\Psi_i^{env}$  considère l'impact potentiel d'une substance ou d'un mélange sur la santé humaine et l'environnement à travers huit catégories d'impact : toxicité humaine par ingestion, toxicité humaine par exposition respiratoire et cutanée, écotoxicité aquatique, écotoxicité terrestre, potentiel de formation d'ozone troposphérique, potentiel d'acidification, potentiel de destruction de la couche d'ozone stratosphérique et potentiel de réchauffement climatique global. Plus les indices globaux de hiérarchisation des dangers sont élevés, plus les impacts potentiels sur la santé, la sécurité et l'environnement sont importants.

### *1.2.2.3 Approches quantitatives*

Les méthodes quantitatives sont associées à la notion de potentiel de surexposition. Les indices de potentiel de surexposition (IPS) se classent dans cette catégorie puisqu'ils évaluent la propension d'une substance à dépasser sa VLE. Les IPS se définissent comme des simples rapports entre la volatilité d'un solvant et sa VLE. Plusieurs indices spécifiques à la problématique étudiée ont été identifiés dans la littérature : Vapour Hazard Ratio

(VHR) (Popendorf, 1984), SUBstitution FACtor (SUBFAC) (Olsen, 1998), « Måleteknisk Arbejdshygiejnisk Luftbehov » (MAL) (DWES, 1993) et Occupational Air Requirement (OAR) (Brouwer et coll., 2005).

### 1.2.3 Logiciels intégrés

Certains organismes ont proposé des logiciels intégrés, spécialisés pour les solvants, afin de générer et de comparer des options de substitution. Le logiciel SUBTEC (SUBstitution TECHnique, Danemark), en mettant l'accent sur la santé au travail, permet d'identifier un solvant ou un mélange de solvants substitutif qui possède un pouvoir de dissolution proche de celui du solvant que l'on désire remplacer (Wallström et Olsen, 1991; Olsen et coll., 1992; Olsen, 1998). Il permet aussi de calculer l'indice SUBFAC pour comparer des options de remplacement. Le logiciel PARIS II développé par le U.S. EPA permet également de générer des options de remplacement à partir des propriétés du solvant à remplacer et aussi de calculer l'indice  $\Psi_i^{air}$  permettant de comparer des options de remplacement par rapport aux dimensions de santé et d'environnement (Cabezas et coll., 1999; Zhao et coll., 2000; Li et coll., 2002).

### **1.3 Problématique des approches existantes de comparaison des solvants**

Des différences conceptuelles, au niveau de la complexité des outils et des dimensions de la substitution considérées, ont été présentées. Toutefois, aucune étude comparative n'a été effectuée quant à l'efficacité de ces outils pour guider les préventeurs qui désirent effectuer une substitution de solvants. Pourtant, dans des domaines connexes touchant à la gestion des substances chimiques, de telles études ont été menées (Davis et coll., 1994; Maud et coll., 2001; Pennington et Bare, 2001; Hofstetter et coll., 2002; Toffel et Marshall, 2004). Ainsi, Toffel et Marshall (2004), à la suite de leur étude comparative, recommandent des outils spécifiques pour évaluer les produits chimiques en fonction des effets sur la santé humaine et sur l'environnement. Maud et coll. (2001) ont rapporté des faibles corrélations entre les classements de 133 pesticides selon cinq indices de risques et ont identifié des limites importantes par rapport à l'utilisation de ces indices. Pennington et Bare (2001) ont comparé deux approches de hiérarchisation en utilisant 250 substances chimiques et ont noté des similarités importantes entre les classements des deux approches bien que les méthodologies aient été structurellement différentes. De façon similaire, il existe un besoin d'effectuer une analyse comparative spécifiquement sur les outils de comparaison des solvants pouvant être utilisés lors d'une démarche d'analyse de substitution.

Alors que les indices quantitatifs VHR, SUBFAC et MAL se définissent comme des simples rapports entre la volatilité d'un solvant et sa valeur limite d'exposition professionnelle, des différences sont constatées au niveau de la considération de la

volatilité. L'indice VHR utilise la concentration de vapeur saturante d'une substance, dérivée directement de sa tension de vapeur saturante à 25°C, alors que les indices MAL et SUBFAC considèrent respectivement les taux d'évaporation relatif à l'acétate de butyle et un taux d'évaporation estimé qui est fonction de la concentration de vapeur saturante et du coefficient de transfert de masse de la substance, lequel est calculé par le logiciel SUBTEC à partir d'autres paramètres physicochimiques. Aucune comparaison de ces outils n'a été effectuée.

Des différences également au niveau de la considération des mélanges ont été identifiées entre les indices VHR, SUBFAC et MAL. Une première approche pour calculer un indice consiste à considérer la somme des indices des solvants constituants, pondérée par leur fraction molaire (pour le VHR (Goldschmidt, 1993)) ou leur fraction massique (pour le MAL (DWES, 1993)). Dans cette approche, le mélange est considéré comme idéal du point de vue physicochimique, c'est-à-dire que la composition de la phase vapeur n'est fonction que de la composition de la phase liquide et des tensions de vapeur saturante des constituants. L'idéalité est cependant l'exception plutôt que la règle, les constituants d'un mélange liquide étant en interaction physicochimique de par leurs structures moléculaires différentes, ce qui modifie la composition de la phase vapeur. Une correction est alors introduite sous la forme d'un coefficient d'activité ( $\gamma_i$ ) pour chaque composant du mélange, lequel coefficient dépend à la fois des fractions molaires de chaque substance dans la phase liquide et de leur structure moléculaire. On peut ainsi corriger la pression de vapeur pour tenir compte des coefficients d'activité (Goldschmidt, 1993; Popendorf, 2006). Alors que les déviations de l'idéalité sont généralement inférieures à 2 ( $\gamma_i < 2$ ) à des fractions molaires



de 50%, elles peuvent atteindre des niveaux élevés lorsque les composés se trouvent dans le mélange à des concentrations plus faibles (Popendorf, 2006). L'indice SUBFAC intègre les coefficients d'activité afin de calculer un indice pour les mélanges (Olsen et coll., 1992). Un indice que l'on appellera VHR corrigé pour les mélanges ( $VHR_{mc}$ ) pourrait aussi être calculé en tenant compte des coefficients d'activité. Cependant, aucun logiciel ne permet de faire des calculs de  $VHR_{mc}$ . Finalement, l'impact de la non-idéalité dans le calcul des indices de comparaison des solvants n'a pas encore été précisément décrit.

D'autres outils plus complets, intégrant plusieurs dimensions de la substitution mises en équations paramétriques, ont été identifiés comme pouvant être utiles à un hygiéniste industriel ou à un intervenant en santé et sécurité du travail qui réalise des projets de substitution de solvants. Li et coll. présentent plusieurs cas théoriques de substitution de solvants et démontrent que les indices  $\psi_i^{air}$  ont été réduits après les remplacements (Li et coll., 2002). Whaley et Barrett ont testé la capacité d'IRCHS de mesurer des améliorations du point de vue de la prévention de la pollution pour 17 cas de substitution dans 4 secteurs manufacturiers (Whaley et Barrett, 2000). Pour 15 des 17 cas de substitution étudiés, les indices IRCHS ont diminué après la substitution. Armenti et Moure-Eraso ont démontré que l'utilisation de FHS est bien adaptée pour comparer des produits chimiques, dont un cas de remplacement de 1,1,1-trichloroéthane par un solvant à base de terpène (Armenti et Moure-Eraso, 2000).

De grandes différences conceptuelles existent entre ces indices de hiérarchisation des dangers. Alors que  $\psi_i^{air}$  considère 9 paramètres afin d'évaluer les dangers potentiels, IRCHS et FHS prennent en compte respectivement 13 et 61 paramètres dans leur évaluation. De plus, l'interprétation des indices globaux des outils de hiérarchisation reste complexe puisqu'ils considèrent un ensemble de paramètres dans plusieurs dimensions de la substitution telles que la santé, la sécurité et l'environnement. Une analyse comparative critique améliorerait grandement la compréhension générale de ces indices complexes et pourrait mener à des recommandations pour leur utilisation.

Un autre aspect central des outils de comparaison des solvants concerne les données manquantes nécessaires à l'évaluation des substances. La comparaison demande d'avoir des connaissances de mêmes niveaux sur les produits à comparer (Triolet, 2006). Or, pour de nombreux solvants, les données nécessaires à la comparaison sont incomplètes notamment pour les nouveaux solvants de substitution. Les six outils de comparaison précédemment décrits utilisent tous les VLE dans leur évaluation. VHR, MAL et SUBFAC considèrent les VLE comme unique paramètre sanitaire alors que  $\Psi_i^{air}$ , IRCHS et FHS considèrent les VLE parmi un ensemble de paramètres. Toutefois, seul 90 des 200 solvants présents dans la base de données française Solvex (INRS, 2010), possèdent des recommandations de valeur de référence de l'ACGIH (ACGIH, 2009). Ainsi, pour de nombreuses substances il n'y a pas de VLE disponible. Cette absence de VLE rend tout simplement impossible le calcul des indices VHR, MAL et SUBFAC et entraîne une imprécision lors du calcul des indices  $\Psi_i^{air}$ , IRCHS et FHS. Cependant, certaines méthodes d'estimation des VLE ont été développées. Le rapport de l'European Centre for

Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOX) en fait une recension (ECETOC, 2006). Des méthodes utilisant des informations qualitatives relatives à l'étiquetage, des paramètres toxicologiques (dose létale 50 (DL<sub>50</sub>), concentration létale 50 (CL<sub>50</sub>)) et des paramètres physicochimiques (K<sub>oc</sub>, coefficient de partage air:eau (K<sub>ae</sub>)) y sont décrites. Les travaux de Whaley et coll. ont également permis d'estimer des VLE provisoires à partir des doses sans effet nocif observé (DSENO) et des doses minimales entraînant un effet nocif observé (DMENO) (Whaley et coll., 2000). Toutefois, ces méthodes sont limitées par la disponibilité et la qualité des paramètres toxicologiques ou encore ont des domaines d'application restreints. De plus, la plupart des méthodes ne différencient pas les VLE en fonction du mode d'action des solvants (local ou systémique). De nouveaux modèles de prédiction des VLE devraient être développés pour pouvoir comparer des solvants sans VLE.

Ainsi, la littérature sur la substitution des solvants nous indique que des méthodes, des outils et des logiciels existent déjà. Toutefois, ces outils n'ont pas été évalués du point de vue d'un hygiéniste industriel. Une recherche de développement se basant sur les connaissances existantes permettrait d'améliorer et de faciliter la mise en œuvre de la démarche d'analyse de substitution. Par définition, une « recherche de développement est la stratégie de recherche qui vise, en utilisant de façon systématique les connaissances existantes, à mettre au point une intervention nouvelle, à améliorer considérablement une intervention qui existe déjà ou encore à élaborer ou à perfectionner un instrument, un dispositif ou une méthode de mesure » (Contandriopoulos et coll., 1990). Pour ce faire, les outils existants doivent être évalués afin de déterminer les forces et faiblesses de chacun. La

facilitation de la démarche d'analyse de substitution permettrait finalement d'améliorer la prévention des risques professionnels liés à l'utilisation des solvants.

## 1.4 Objectifs de la thèse

L'objectif général de la thèse est d'élaborer une méthodologie améliorée de comparaison des solvants dans la démarche d'analyse de substitution.

Les objectifs spécifiques de la thèse sont les suivant :

1. évaluer six indices existants de comparaison des substances dans la démarche d'analyse de substitution des solvants,
2. évaluer la prise en compte de la problématique des mélanges dans la démarche d'analyse de substitution des solvants,
3. proposer une méthodologie d'établissement d'une valeur limite d'exposition professionnelle pour les solvants n'en possédant pas

## 1.5 Organisation de la thèse

La thèse est organisée autour de la présentation de quatre articles scientifiques. Ces quatre articles constituent l'apport principal de la thèse. Les travaux de recherches présentés ont également contribué à la rédaction de deux rapports de recherche publiés à l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) et à l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET) (Bégin et coll., 2008; Diallo et coll., 2008).

Le chapitre II se présente sous forme d'article scientifique publié dans la revue « Travail & Santé ». L'article présente une étude de cas de substitution de solvants pour le nettoyage de disjoncteurs haute tension dans une usine québécoise. Ce travail permet d'évaluer la démarche d'analyse de substitution sur un cas concret tout en intégrant le calcul du VHR comme outil de comparaison des options de remplacement.

Le chapitre III se présente sous forme d'article scientifique publié dans la revue « Annals of Occupational Hygiene ». L'article présente une comparaison critique de la littérature concernant trois indices de potentiel de surexposition (VHR, MAL et SUBFAC) qui évaluent le risque associé à l'inhalation des vapeurs de solvants. Afin de comparer les indices, une base de données comprenant 56 solvants purs et 50 mélanges de solvants a été créée.

Le chapitre IV se présente sous forme de manuscrit scientifique à soumettre pour publication dans la revue « Journal of Occupational and Environmental Hygiene ». L'article présente une comparaison critique de trois indices globaux de hiérarchisation des dangers pouvant être utilisés dans un projet de substitution de solvants. La comparaison a été effectuée en utilisant une base de données comprenant 67 solvants purs.

Le chapitre V se présente sous forme d'article scientifique accepté pour publication dans la revue « SAR and QSAR in Environmental Research ». L'article présente une méthode innovatrice afin d'estimer des VLE pour des solvants. Le développement de la méthode se base sur une liste de 88 solvants possédants une VLE publiée par l'ACGIH.

Le chapitre VI présente la discussion générale de la thèse incluant une conclusion.

**CHAPITRE II : ÉTUDE DE CAS DE SUBSTITUTION DE  
SOLVANT POUR LE NETTOYAGE DE DISJONCTEURS  
HAUTE TENSION**



Article publié dans la revue « Travail & Santé », Vol 24 (3), pp. S2-S8, 2008.

**Étude de cas de substitution de solvant pour le nettoyage de disjoncteurs haute tension**

**Maximilien Debia, Denis Bégin et Michel Gérin.**

**Groupe de recherche interdisciplinaire en santé (GRIS),**

**Département de santé environnementale et santé au travail,**

**Faculté de médecine, Université de Montréal,**

**C.P. 6128 Succursale Centre-ville, Montréal, Québec H3C 3J7, Canada.**

**Mots clés :** substitution, solvant, disjoncteurs, dégraissage, rapport de danger de vapeur

**Keywords:** substitution, solvent, circuit-breakers, degreasing, vapour hazard ratio

## 2.1 Résumé

Cet article présente une étude de substitution d'un solvant utilisé pour le nettoyage de graisse de silicone lors de la maintenance de disjoncteurs haute tension. Une méthodologie systématique de substitution en 9 étapes a été appliquée. Un comité de substitution a été mis en place. Le solvant Securo (mélange de trichloroéthylène, perchloroéthylène et hydrocarbures saturés) a été identifié comme la source de problèmes d'irritation des muqueuses relevés chez plusieurs travailleurs. Des mesurages ont mis en évidence un potentiel de surexposition. Par ailleurs le trichloroéthylène et le perchloroéthylène sont classés comme cancérigènes. Des recherches documentaires et auprès de fournisseurs ont permis d'identifier sept substituts potentiels : OS-20 (octaméthyltrisiloxane), lactate d'éthyle, Varsol<sup>®</sup> 3139, Skysol (mélange d'hydrocarbures saturés et de MMB (3-méthoxy-3-méthyl-1-butanol)), Voltz Red (mélange d'hydrocarbures saturés et de d-limonène), Ultrasolv 221 (hydrocarbures saturés) et Teksol (mélange d'hydrocarbures saturés et de lactate de n-butyle). Des tests à petite échelle ont permis d'écarter quatre solvants sur la base d'évaporation trop lente ou de leur odeur. Les trois solvants Varsol<sup>®</sup> 3139, Skysol et OS-20 ont été sélectionnés pour une évaluation plus approfondie des aspects santé, sécurité et environnement. La recommandation finale a porté sur l'OS-20. Cette option n'a pas été retenue par l'entreprise pour des raisons économiques. Le solvant Skysol a été préféré. L'utilisation du rapport de danger de vapeur (« Vapour Hazard Ratio » (VHR)) a facilité la comparaison des options de substitution, bien qu'elle se heurte à l'absence de valeur limite d'exposition pour certaines substances comme le MMB.

## 2.2 Summary

This article presents a study of substitution of a solvent used for the cleaning of silicone grease when performing maintenance tasks on high voltage circuit breakers. A nine step systematic methodology of substitution was applied. A substitution committee was set up. The Securo solvent (mixture of trichloroethylene, perchloroethylene and saturated hydrocarbons) was identified as the source of problems of mucous membrane irritation experienced by several workers. Exposure monitoring revealed a potential of overexposure. In addition trichloroethylene and perchloroethylene are classified as carcinogens. A literature search and information from suppliers made it possible to identify seven potential substitutes: OS-20 (octamethyltrisiloxane), ethyl lactate, Varsol<sup>®</sup> 3139, Skysol (mixture of saturated hydrocarbons and MMB (3-methoxy-3-methyl-1-butanol)), Voltz Red (mixture of saturated hydrocarbons and d-limonene), Ultrasolv 221 (saturated hydrocarbons) and Teksol (mixture of saturated hydrocarbons and n-butyl lactate). Small scale tests discarded four solvents on the basis of slow evaporation or objectionable odour. Three solvents, Varsol<sup>®</sup> 3139, Skysol and OS-20 were selected for a thorough evaluation based on considerations of health, safety and environment. The final recommendation was the OS-20 solvent. For cost considerations, the company did not select the latter but chose Skysol. The use of the Vapour Hazard Ratio (VHR) made the comparison of the replacement options easier, although it was limited by the absence of occupational exposure limits for certain substances like MMB.

## 2.3 Introduction

Le 1,1,2-trichloroéthène, communément appelé trichloroéthylène (TCE) et le 1,1,2,2-tétrachloroéthène, communément appelé perchloroéthylène (PERC) sont des solvants organiques halogénés traditionnellement employés comme produits de nettoyage et dégraissage dans une grande variété de procédés industriels. Ces solvants présentent l'avantage d'être très efficaces, de s'évaporer rapidement et d'être ininflammables. Bien qu'utilisés en majorité pour le dégraissage à la vapeur, le TCE et le PERC liquides servent également pour le dégraissage à froid (1). Le TCE et le PERC sont employés dans le dégraissage des métaux (2, 3) et dans le domaine du nettoyage d'équipement électrique (p.ex. modules électriques complexes, circuits imprimés et panneaux électroniques de composantes d'ordinateurs) (4-7). Le solvant à remplacer dans cette étude de cas est un mélange de TCE, de PERC et de coupe pétrolière (8).

D'un point de vue toxicologique, l'exposition aiguë au TCE et au PERC est associée à des effets de dépression du système nerveux central (SNC), d'irritation de la peau, des yeux et des voies respiratoires ainsi qu'à des effets systémiques d'atteintes rénales et hépatiques (9, 10). De plus, le TCE et le PERC sont classés probablement cancérigènes pour l'humain par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (11). Sur le plan environnemental, d'après le Gouvernement du Canada, les concentrations de TCE sont susceptibles de constituer un danger pour la vie ou la santé humaine, alors que les concentrations de PERC peuvent être nocives pour l'environnement (12, 13). Les risques associés à l'utilisation de ces substances doivent être maîtrisés et gérés de façon prioritaire.

En santé au travail, la substitution constitue une méthode de prévention privilégiée car elle permet l'élimination à la source des facteurs de risque avant même d'envisager la possibilité de ventilation, d'isolement, ou de port d'équipements de protection individuelle (14-16). La substitution consiste à éliminer l'utilisation d'une substance dangereuse en la remplaçant par une autre substance, moins dangereuse, ou par un procédé différent. Diverses recherches ont permis de mettre au point des procédures pour l'implantation de la substitution (17-23).

Cet article présente l'application de la méthodologie proposée par Gérin et Bégin (2002) (18) à un projet de substitution d'un mélange comprenant des solvants chlorés utilisés pour le nettoyage et le dégraissage de disjoncteurs pneumatiques haute tension. L'objectif est double : présenter des pistes de solution pour ce type de travaux et discuter de l'application de la méthodologie.

## 2.4 Méthodologie

La démarche systématique en 9 étapes a été appliquée au projet de substitution (18). Les 2 premières étapes (identification du problème et formation du comité de substitution) concernent les phases préalables à la réalisation du projet de substitution. Une visite préliminaire de l'atelier a été effectuée afin de rencontrer les différents intervenants et d'apprécier le travail à réaliser. Lors de la 3e étape, une nouvelle visite du lieu de travail a été réalisée afin de recueillir l'ensemble de l'information nécessaire au projet de substitution. Lors d'une troisième visite, des mesures de vapeurs de solvants ont été effectuées pour établir les niveaux d'exposition des travailleurs et la contribution relative de chacun des solvants. L'exposition a été évaluée pour 3 travailleurs en poste personnel (24). À la 4e étape de la démarche, plusieurs options de rechange ont été proposées pour remplacer le solvant indésirable. Le choix des options provient de sources variées : proposition des fournisseurs, recherches documentaires et bibliographiques, études de cas de substitution des solvants. Pour la 5e étape, des tests à petite échelle ont été réalisés. Les solvants substitutifs ont été placés dans des vaporisateurs numérotés sans indication sur leur contenu. Il a ensuite été demandé à deux travailleurs, à raison de quatre solvants chacun, d'effectuer la tâche de nettoyage des disjoncteurs et de répondre à des questions concernant l'odeur, la performance et la vitesse d'évaporation des solvants. Une première sélection a alors été effectuée. Afin d'évaluer les conséquences des options de substitution retenues (6e étape), une recherche de littérature a été effectuée en considérant les dimensions santé, sécurité et environnement. Des demandes concernant les prix des différents solvants ont été effectuées auprès de plusieurs fournisseurs de la région de Montréal. Pour effectuer la

comparaison des options (7e étape), un tableau a été conçu avec les éléments de comparaison suivants : apparence, couleur, odeur, performance technique, point d'éclair, classification du CIRC, effets sur la santé, tension de vapeur, valeur limite d'exposition (VLE), « Vapour hazard ratio » (VHR), potentiel de formation d'ozone troposphérique et prix. Le VHR (ou rapport de danger de vapeur) représente la propension d'une substance à dépasser sa VLE. Il peut aussi être défini comme un potentiel de surexposition. Le VHR d'une substance est égal au rapport de sa concentration de vapeur saturante ( $C_{sat}$ ) et de sa VLE exprimées en ppm (cf. équation 1) (25). Pour les mélanges, le VHR<sub>m</sub> se calcule en faisant la somme des VHR des composantes en les pondérant par la fraction molaire correspondante ( $x_i$ ) (cf. équation 2) (19).

$$VHR = \frac{C_{sat}}{VLE} = \frac{\frac{P_{vapeur} (Pascal)}{101\,325 (Pascal)} \times 10^6}{VLE (ppm)} \quad (1)$$

$$VHR_m = \sum x_i \frac{C_{sat,i}}{VLE_i} \quad (2)$$

Les 8<sup>e</sup> et 9<sup>e</sup> étapes de la démarche concernant l'implantation et l'évaluation de l'option de substitution sélectionnée ont été réalisées par l'entreprise elle-même.

## 2.5 Résultats

### 2.5.1 Identification du problème (étape 1)

Une enquête d'hygiène du travail a été initiée en raison de plaintes de certains employés, des problèmes d'irritation des muqueuses et d'assèchement de la peau ayant été rapportés. Le solvant Securo a été identifié comme la source des problèmes d'irritation. L'enquête a alors mené à un projet de substitution afin de maîtriser l'exposition des électriciens d'appareillage aux vapeurs de solvants. Deux solvants étaient utilisés à des fins de nettoyage et de dégraissage lors de la maintenance et de la remise à neuf des disjoncteurs haute tension : le Securo (mélange de TCE, de PERC et d'une coupe pétrolière d'hydrocarbures saturés) et le propan-2-ol communément appelé alcool isopropylique ou isopropanol. Le TCE et le PERC sont des irritants de la peau, des yeux, et des voies respiratoires et sont classés probablement cancérigène pour l'humain par le CIRC (9-11).

### 2.5.2 Le comité de substitution (étape 2)

Un comité de substitution a été mis en place avec les personnes suivantes :

- Représentants de l'entreprise (hygiéniste du travail, contremaître)
- Spécialistes universitaires en santé au travail, Université de Montréal
- Travailleurs (électriciens d'appareillage)



### 2.5.3 Étude du problème et définition des critères de sélection (étape 3)

#### ***Description générale du fonctionnement des disjoncteurs***

Les disjoncteurs haute tension sont des éléments qui permettent d'interrompre les circuits lors de surtensions afin de protéger le réseau électrique. Lors de ces perturbations, le disjoncteur ouvre le circuit en séparant deux contacts électriques. La séparation physique ne suffit pas pour interrompre le courant car il se crée un arc électrique entre les deux contacts. Le disjoncteur pneumatique doit alors éliminer cet arc en augmentant rapidement la rigidité diélectrique entre les deux contacts en « soufflant » l'arc électrique avec de l'air comprimé (26, 27). La chambre de coupure est la partie du disjoncteur où se produit l'interruption du circuit. C'est une chambre fermée avec des parties conductrices en aluminium et en tungstène et des parties isolantes en porcelaine. Elle contient un contact fixe et un contact mobile et doit supporter de fortes pressions. Les disjoncteurs pneumatiques utilisés possèdent plusieurs chambres reliées par des condensateurs de répartition de la tension.

#### ***Programme de maintenance des disjoncteurs***

Les disjoncteurs sont des éléments essentiels des réseaux de transport d'énergie électrique. Un fonctionnement optimal est nécessaire et est assuré par un programme de maintenance. Ce dernier comprend les étapes d'entretien suivantes : démontage, nettoyage, dégraissage et remontage.

### ***Origine de la graisse***

Le guide d'entretien des disjoncteurs, interne à l'entreprise, spécifie l'utilisation de deux graisses du fabricant Dow Corning, la graisse M111 au niveau des surfaces de contacts électriques et au niveau de l'aluminium n'ayant plus d'anodisation et la graisse 33 pour lubrifier les surfaces de contact dynamique où se produit un frottement. La graisse permet ainsi de minimiser l'usure mécanique et de protéger les surfaces électriques contre la corrosion (28, 29). De la graisse M111 est également appliquée sur tous les joints, excepté ceux qui sont en silicone, afin de les protéger contre l'abrasion et afin de réduire le taux de fuite de l'air comprimé des chambres de coupure.

### ***Les solvants utilisés***

Après le démontage, le nettoyage des pièces métalliques du disjoncteur s'effectue à l'aide de 2 solvants : le mélange Securo et l'isopropanol. Le mélange Securo est utilisé pour le dégraissage par aspersion et essuyage au chiffon et au tampon abrasif (ou bien à l'aide d'une ponceuse manuelle si nécessaire). L'opération est suivie d'une seconde aspersion avec de l'isopropanol et d'un essuyage au chiffon afin de ne laisser aucune trace. Le solvant Securo est un mélange de solvants industriels composé de 15 à 35 % de TCE, 20 à 40 % de PERC et 35 à 60 % de coupe pétrolière (8). Le numéro du Chemical Abstracts Service (C.A.S.) de la coupe pétrolière (64742-48-9) indique qu'il s'agit d'une fraction lourde hydrotraitée C<sub>6</sub>-C<sub>13</sub> qui s'apparente à l'Isopar K de la compagnie Esso (30). On estime que les travailleurs (6 à 10) utilisent au total 200 litres par an de chacun des solvants.

### *L'exposition des travailleurs*

Il existe une certaine concordance entre les effets d'irritation des muqueuses observés chez les travailleurs et les effets de toxicité intrinsèque des substances, particulièrement pour le TCE et le PERC considérés comme des irritants (9, 10). Selon l'utilitaire « Interactions toxicologiques » le TRI, le PERC, le solvant Stoddard et l'isopropanol ont des effets appartenant à la classe d'effets similaires 19 (Atteinte du SNC) (31). Le calcul du ratio du mélange ( $R_m$ ) est alors justifié afin d'évaluer l'exposition par inhalation relative à ce type d'effet (24). Par ailleurs, ces substances ne sont pas considérées comme ayant un potentiel significatif de pénétration percutanée (32). Les résultats des mesures d'exposition présentés dans le tableau 1 montrent un dépassement des normes pour un des trois travailleurs ( $R_m = 2$ ). En moyenne, pour les 3 travailleurs les vapeurs d'isopropanol contribuent à moins de 15% des valeurs de  $R_m$ , ce qui confirme l'importance accordée au solvant Securo par rapport à l'isopropanol.

### *Les exigences de l'entreprise*

La pièce nettoyée avec le solvant ne doit pas comporter de résidu. L'élimination de la graisse ne peut pas être envisagée car elle est un élément essentiel du fonctionnement des disjoncteurs. Le solvant substitutif doit minimiser les risques pour les travailleurs et l'environnement.

#### 2.5.4 Proposition d'options de rechange (étape 4)

Sept options de rechange ont été envisagées pour remplacer le solvant Securo (cf. tableau 2). Le Varsol<sup>®</sup> 3139 a été la première solution envisagée étant donné que ce solvant est utilisé par d'autres ateliers de l'entreprise qui effectuent des tâches similaires. L'OS-20, le Skysol et le lactate d'éthyle ont été proposés par le comité de substitution à partir d'une revue de la littérature. L'OS-20 est un organosiloxane formé essentiellement d'octaméthyltrisiloxane. Les organosiloxanes sont peu toxiques, sont efficaces pour dissoudre les graisses à base de silicone comme celles qui sont utilisées sur les disjoncteurs et ce sont des solvants approuvés par l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis en vertu de son programme SNAP (Significant New Alternatives Program) comme substitut des substances appauvrissant la couche d'ozone (SACO) dans le nettoyage métallique (33). Le lactate d'éthyle est un « nouveau » solvant fabriqué à partir de la fermentation de glucides, approuvé comme additif alimentaire par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et proposé comme dégraissant de pièces métalliques (34). Le Skysol est un mélange de coupe pétrolière hydrotraitée et de 3-méthoxy-3-méthyl-1-butanol (MMB) utilisé comme solvant de substitution par des sociétés telles que Rolls-Royce dans le nettoyage de surface métallique (35). Les solvants Voltz Red et Ultrasolv 221 ont été proposés par un fournisseur local de solvants. Ces deux solvants sont majoritairement constitués de coupe pétrolière hydrotraitée. Le Voltz Red contient en outre 10 à 30 % de d-limonène. Tout comme les organosiloxanes, le d-limonène est approuvé par l'U.S.EPA en vertu de son programme SNAP. De plus, plusieurs projets de substitution ont permis de remplacer avec succès des solvants chlorés traditionnels par des solvants contenant du d-limonène (36).

### 2.5.5 Essais à petite échelle (étape 5)

Les résultats des essais sont présentés dans le Tableau 3. Parmi les huit solvants testés, seuls sept ont pu être évalués, le Securo ayant été immédiatement reconnu par le travailleur effectuant l'essai. Le Skysol et l'OS-20 ont été évalués le plus positivement par les travailleurs. Le Teksol, l'Ultrasolv et le Varsol<sup>®</sup> 3139 ont également obtenu des appréciations favorables. Néanmoins, pour le Teksol et l'Ultrasolv, l'évaporation a été jugée moyenne, plus lente que celle des autres solvants. Pour le Varsol<sup>®</sup> 3139, les odeurs ont été jugées tout juste tolérables. En revanche, le lactate d'éthyle et le Voltz Red ont été immédiatement rejetés à cause de leur odeur inacceptable. L'odeur de lactate d'éthyle a été jugée intolérable et celle du Voltz Red a été jugée agréable sur une courte période mais désagréable sur une période prolongée de travail. Les trois options retenues après les tests à petite échelle selon les critères d'odeur, d'efficacité et d'évaporation sont l'OS-20, le Varsol<sup>®</sup> 3139 et le Skysol.

### 2.5.6 Évaluation des conséquences des options retenues (étape 6)

#### ***OS-20***

L'OS-20 est constitué principalement d'octaméthyltrisiloxane avec une faible quantité (0,1 à 1 %) d'octaméthylcyclotétrasiloxane qui se présente dans le mélange comme une

impureté. C'est un solvant inflammable en vertu des critères du Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT) (37) et un irritant oculaire (33). De plus, le fabricant Dow Corning indique que l'octaméthylcyclotétrasiloxane présente des effets sur la reproduction chez le rat à des concentrations de 500 ppm. Il classe ainsi la substance et le mélange OS-20 toxique sur la reproduction conformément au SIMDUT. Dow Corning propose une VLE de 200 ppm (8h) pour l'octaméthyltrisiloxane et de 10 ppm (8h) pour l'octaméthylcyclotétrasiloxane (38). Le U.S.EPA a jugé l'OS-20 acceptable en vertu de son programme SNAP pour remplacer les SACO dans le nettoyage de surfaces métalliques. L'OS-20 contribue de façon négligeable à la production d'ozone troposphérique (33).

### ***Varsol<sup>®</sup> 3139***

Le Varsol<sup>®</sup> 3139 est la coupe pétrolière combustible correspondant au solvant Stoddard (CAS 8052-41-3). Le Varsol<sup>®</sup> 3139 contient typiquement 18% d'hydrocarbures aromatiques dont le triméthylbenzène, le xylène, l'éthylbenzène et le naphthalène (39, 40). Les coupes pétrolières comme le solvant Stoddard sont classées dans le groupe 3 du CIRC c'est-à-dire que ces mélanges ne peuvent être classés quant à leur potentiel cancérigène chez l'humain (41). La valeur limite réglementaire du Règlement sur la santé et la sécurité du travail du Québec (RSST) est de 525 mg/m<sup>3</sup> afin de prévenir des effets d'irritation des yeux et des muqueuses ainsi que des effets de dépression du SNC (42). En raison de la présence d'hydrocarbures aromatiques, le Varsol<sup>®</sup> 3139 fait partie de la famille des composés organiques volatils contribuant à la formation d'ozone troposphérique (43).

### ***Skysol***

Le Skysol est un mélange d'hydrocarbures saturés et de MMB. Le Skysol possède un point d'éclair de 43 °C, il n'est donc pas un solvant inflammable mais combustible en vertu du SIMDUT. Le Skysol est utilisé depuis cinq ans par la compagnie Rolls-Royce Canada (Lachine, Québec) comme produit de remplacement du TCE, employé pour le dégraissage manuel (35). L'expérience de l'utilisation du Skysol chez Rolls-Royce n'a pas révélé de problèmes sanitaires apparents (44). Le MMB contenu dans le Skysol est un éther de glycol qui a fait son apparition depuis peu sur le marché. Il est soluble dans l'eau, bout à 173 °C, son point d'éclair et sa tension de vapeur sont respectivement de 68 °C et 125 Pa à 25 °C (45). Une revue de la toxicologie de cette substance effectuée par le gouvernement japonais ne soulève d'inquiétude que pour l'irritation oculaire et cutanée (45). Les sources d'information concernant cette substance sont néanmoins très limitées alors que rien n'a été publié dans la littérature scientifique et qu'il n'existe pas de VLE. Le numéro C.A.S. de la coupe pétrolière (64742-48-9) indique qu'il s'agit d'un mélange d'hydrocarbures saturés dont le nombre de carbone se situe entre C<sub>6</sub> et C<sub>13</sub> avec un point d'ébullition entre 65 °C et 230 °C. Comme pour le Séuro, nous avons fait l'hypothèse qu'elle s'apparente à l'Isopar K de la société Esso avec une VLE de 1200 mg/m<sup>3</sup> ou 177 ppm (8h) pour prévenir l'irritation des voies respiratoires et des yeux ainsi que ses effets dépressifs sur le système nerveux central (30).

### 2.5.7 Comparaison des options et choix (étape 7)

Les principaux éléments de comparaison entre les trois options sont présentés dans le Tableau 4 qui inclut également le solvant à substituer. Du point de vue technique, l'OS-20 semble être le meilleur choix des trois options retenues. Cela s'explique par le fait que l'OS-20 est un organosiloxane qui dissout nécessairement bien les graisses à base de silicone.

Au niveau de la sécurité, seul l'OS-20 se classe dans la catégorie des liquides inflammables. Néanmoins, le point d'éclair de l'OS-20 est de 34 °C, proche de la limite combustible/inflammable, et constitue un risque jugé acceptable par le comité de substitution. En effet, le deuxième solvant utilisé, l'isopropanol, possède un point d'éclair encore plus faible à 12°C.

D'un point de vue santé, le Securo présente des effets de dépression du SNC, d'irritation de la peau, des yeux, et des voies respiratoires, des effets systémiques d'atteintes rénales et hépatiques ainsi qu'un potentiel cancérigène pour l'humain (9, 10). Pour les autres solvants, ce sont essentiellement des problèmes d'irritation qui doivent être pris en compte. Mentionnons que le potentiel de toxicité sur la reproduction du solvant OS-20 rapporté par Dow Corning conformément au SIMDUT concerne l'octaméthylcyclotétrasiloxane présent en très faible quantité dans le solvant (0,1% à 1%). Le risque associé à cet effet est jugé extrêmement faible et donc acceptable par le comité de substitution. En effet, en se plaçant dans la pire situation [à une concentration d'octaméthylcyclotétrasiloxane dans le liquide de 1% en poids, pour une concentration dans l'air d'octaméthyltrisiloxane correspondant à la



valeur limite d'exposition de 200 ppm recommandée par Dow Corning] et en tenant compte des différences de tensions de vapeur, la concentration d'octaméthylcyclotétrasiloxane dans l'air ne devrait pas dépasser 0,4 ppm soit 4% de la VLE de 10 ppm recommandée par Dow Corning. Toujours par rapport à la dimension santé, on constate que les VHR de l'OS-20 (VHR=22) et du Varsol<sup>®</sup> 3139 (VHR=41) sont beaucoup plus faibles que celui du Securo (VHR=698). Bien que les tensions de vapeur du MMB et des hydrocarbures saturés du Skysol laissent présager un VHR du mélange faible, l'absence de VLE du MMB ne permet pas de le calculer.

En considérant la dimension environnementale, le potentiel de formation d'ozone troposphérique du Varsol<sup>®</sup> est le plus élevé des trois options.

Le Skysol semble être un candidat intéressant car il est efficace techniquement, il a un potentiel de formation d'ozone troposphérique faible et possède un point d'éclair élevé. Il y a cependant un manque de données toxicologiques publiées concernant le MMB en plus de l'absence d'une VLE. L'incertitude relative à la toxicité du MMB contenu dans le Skysol nous pousse alors à faire preuve de prudence à l'égard de ce solvant et à émettre des réserves sur son utilisation tant que sa toxicologie n'est pas mieux connue. Il existe plus de données toxicologiques pour l'OS-20 et ce solvant bénéficie d'une approbation sanitaire du USEPA en vertu de son programme SNAP et d'une recommandation de VLE de Dow Corning.

Le Varsol<sup>®</sup> 3139 pourrait constituer une solution de rechange acceptable, son prix militant certainement en sa faveur. Nous considérons toutefois ses caractéristiques

environnementales et son odeur jugée tout juste tolérable par les travailleurs comme moins favorables.

La recommandation a finalement portée sur le solvant OS-20 car il apparaît que le risque relatif au point d'éclair est facilement gérable, que le risque de toxicité sur la reproduction associé à l'octaméthylcyclotétrasiloxane est négligeable, que le potentiel de surexposition est faible et que le facteur coût représente une dépense supplémentaire acceptable d'environ 1200\$ par rapport au Securo pour une utilisation annuelle estimée à 200 litres.

#### 2.5.8 et 2.5.9 Implantation / Évaluation (étapes 8 et 9)

Après avoir recommandé l'OS-20, cette option n'a pas été retenue par l'entreprise pour des raisons économiques. Le solvant Skysol a été préféré. Notre équipe n'a pas participé à ces étapes d'implantation et d'évaluation.

## 2.6 Discussion

Le projet présenté a permis d'évaluer en détail trois options de rechange au solvant Securo utilisé pour le nettoyage et le dégraissage des disjoncteurs haute tension : OS-20, Varsol<sup>®</sup> 3139 et Skysol. Le OS-20 apparaît comme l'option à privilégier. Il est important de considérer que cette recommandation n'est valable que dans la situation étudiée et que tout autre projet de substitution nécessitera de reconsidérer l'ensemble de la procédure d'analyse de substitution. Ce solvant peut, par contre, être retenu comme solution envisageable lors de l'étape 4 de la démarche de substitution concernant un projet de nettoyage et dégraissage de graisses à base de silicone.

Lors de l'étape 5 de la démarche, Gérin et Bégin recommandent de réaliser les tests à petite échelle en laboratoire ou en milieu de travail (18). Dans les deux cas, il est important d'effectuer ces tests en collaboration avec les travailleurs afin de considérer leurs préoccupations. Dans les tests à petite échelle effectués, il a été démontré que les travailleurs considèrent l'odeur des solvants comme un critère essentiel dans la sélection des substituts. Ce choix atteste des préoccupations des travailleurs pour leur confort à leur poste de travail. Néanmoins, les conclusions des évaluations de l'odeur effectuées lors des tests à petite échelle doivent être nuancées. L'odeur désagréable du lactate d'éthyle pourrait venir de la présence d'impuretés identifiées comme les lactides qui seraient issues de la fabrication de l'acide lactique par fermentation (34). Pour le Voltz Red, l'odeur jugée désagréable par le travailleur est due à la présence du d-limonène qui possède une odeur caractéristique d'agrumes. Des plaintes concernant l'odeur de ce produit ont déjà été rapportées dans la littérature et ont contribué dans certains milieux à son élimination au

profit du terpinéol, un terpène moins odoriférant (36). Les perceptions de l'odeur méritent d'être considérées dans un projet de substitution. Elles permettront d'ailleurs de faciliter l'acceptabilité de la solution de substitution par les travailleurs. L'odeur du Varsol® 3139, jugée tout juste tolérable par les travailleurs, a d'ailleurs probablement joué en sa défaveur lors du choix final réalisé par l'entreprise en faveur du Skysol.

Une des difficultés rencontrées dans ce projet concerne l'utilisation des VLE. Ainsi, il n'existe pas de VLE dans le RSST pour le lactate d'éthyle, le MMB, l'octaméthyltrisiloxane, l'octaméthylcyclotétrasiloxane, le d-limonène et pour les différentes coupes pétrolières utilisées. Des VLE de la réglementation suédoise ont alors été utilisées pour le lactate d'éthyle et le d-limonène. Les recommandations de Dow Corning pour l'octaméthylcyclotétrasiloxane et l'octaméthyltrisiloxane ont été retenues. En revanche, aucune VLE n'a pu être identifiée pour le MMB. On remarquera que l'absence de VLE revêt une grande importance lorsqu'il est question de se prononcer sur le potentiel de surexposition (VHR) (cf. tableau 4). L'incertitude toxicologique doit alors être explicitement reconnue dans les processus de maîtrise des facteurs de risque et doit être considérée au moment de sélectionner le solvant substitutif. En conséquence, nous avons émis des réserves quant à l'utilisation du MMB tant qu'une VLE ne sera pas élaborée. Pour les coupes pétrolières, des recherches au niveau des fiches signalétiques des différents fournisseurs et fabricants ont été effectuées afin d'obtenir des recommandations de VLE. Néanmoins, il n'existe pas de consensus pour une même coupe pétrolière selon les différentes sources. Ainsi, pour le solvant Teksol, le fournisseur Magnus donne une VLE de 300 ppm, soit approximativement 2000 mg/m<sup>3</sup> pour la coupe pétrolière de numéro C.A.S. 64742-48-9, alors qu'en utilisant la fiche de l'Isopar K du fabricant Esso comportant le

même numéro C.A.S., on obtient une VLE de 1200 mg/m<sup>3</sup>. Finalement, d'après la méthodologie standardisée de calcul de VLE pour les mélanges d'hydrocarbures appelée « Reciprocal calculation procedure » (RCP), la VLE serait entre 1200 et 1500 mg/m<sup>3</sup>, donc plus proche de la VLE recommandée par Esso (46).

D'autres difficultés de la méthodologie d'analyse de substitution sont détectables au moment de sélectionner le substitut. Il n'existe pas de méthode unique à la fois rapide et complète pour sélectionner un solvant de substitution. La sélection d'un solvant est d'ailleurs toujours une question de compromis (15). Le choix final peut alors varier en fonction des dimensions privilégiées. La recommandation du comité de substitution (OS-20) n'a pas été retenue par l'entreprise pour des raisons économiques mais une autre option, le Skysol, a été préférée. L'expertise s'étant limitée aux 7 premières étapes de la démarche, aucune intervention n'a pu être faite sur la suite du processus de substitution. Néanmoins, plusieurs possibilités auraient pu être envisagées pour diminuer le prix du solvant OS-20. Tout d'abord, le prix élevé aurait pu être compensé par la formulation d'un mélange d'OS-20 et d'une coupe pétrolière hydrotraîtée. Ensuite, l'excellente capacité de nettoyage de l'OS-20 constatée lors des essais à petite échelle aurait pu permettre d'envisager l'élimination du deuxième nettoyage des pièces à l'isopropanol. Cela aurait réduit les coûts totaux d'acquisition des solvants et aurait diminué le temps de nettoyage des pièces de disjoncteur. Pour vérifier l'efficacité d'un nettoyage unique à l'OS-20, des tests de propreté seraient néanmoins requis (47).

Finalement, la méthodologie utilisée présente l'avantage d'être systématique, de couvrir l'ensemble des dimensions de la substitution et d'intégrer les travailleurs au processus de substitution. Le VHR des substances devrait être considéré lors de l'étape de comparaison des options car il permet d'améliorer la comparaison en offrant, en plus de la comparaison des dangers potentiels sur la santé, une comparaison basée sur la notion de risque défini en terme de toxicité et d'exposition par la voie respiratoire. L'utilisation du VHR est alors le meilleur outil de comparaison entre les substances au niveau de la dimension santé bien qu'il se heurte à l'absence de VLE pour certaines substances. En outre, il faut se rappeler que cet outil, tout comme le Rm, ne prend pas en compte la question de l'irritation cutanée. Une méthodologie basée sur la démarche en neuf étapes et sur l'utilisation du VHR devrait être retenue par les intervenants en santé et sécurité du travail qui réalisent ou qui participent à des projets de substitution de solvants afin d'éviter des erreurs ou des négligences qui pourraient avoir des conséquences fâcheuses sur les travailleurs et l'environnement (48).

**Tableau 1. Niveaux d'exposition aux solvants de travailleurs nettoyant des disjoncteurs**

Travailleur	Durée de l'échantillonnage (min)	Concentrations mesurées (mg/m <sup>3</sup> )				Rm
		Isopropanol	Hydrocarbures saturés	PERC	TCE	
1	60	13	37	77	44	0,3
	39	2 ***	17,5 ***	12	17	
	55	1,5 ***	12,5 ***	7	12	
	EQM (8h) *	6	23	31	23	
2	35	290	44	95	72	2
	45	530	110	260	200	
	44	330	42	140	120	
	EQM (8h) *	391	67	170	135	
3	83	38	8,5 ***	24	17	0,2
	32	190	21,5 ***	5,5 ***	4,5 ***	
	EQM (8h) *	70	12	19	13	
VLE (RSST)		983	1200 **	170	269	

\* EQM : exposition quotidienne moyenne, la durée d'échantillonnage est considérée comme représentative du quart de travail de 8h

\*\* VLE proposée par Esso pour l'Isopar K de numéro C.A.S. 64742-48-9

\*\*\* Concentrations estimées à la moitié des limites de détection selon la méthode de Hornung et Reed (49).

Abréviations :

Rm : Ratio du mélange

RSST : Règlement sur la santé et la sécurité du travail (42)

**Tableau 2. Description des options de rechange proposées lors de l'étape 4**

Nom commercial	vendeur	Ingrédients (C.A.S.)	Concentration (% en poids)	VLE du RSST (mg/m <sup>3</sup> )	Point d'éclair (°C)	SIMDUT
Securo	Kara	Trichloroéthylène (79-01-6)	15-35	269	47	B3, D1B, D2A et D2B
		Hydrocarbures saturés (64742-48-9)	35-60	1200*		
		Perchloroéthylène (127-18-4)	20-40	170		
OS-20	Dow Corning	Octaméthyltrisiloxane (107-51-7)	>60	200 (ppm) ***	34	B2, D2A et D2B
		Octaméthylcyclotétrasiloxane (556-67-2)	0,1-1,0	10 (ppm) ***		
Skysol	Magnus	Hydrocarbures saturés (64742-48-9)	60-100	1200*	43	B3, D2B
		3-méthoxy-3-méthyl-1-butanol (56539-66-3)	10-30	-		
Varsol 3139	Esso	Solvant Stoddard (8052-41-3)	100	525	43	B3, D2B
Lactate d'éthyle	Spectrum Chemical MFG	Lactate d'éthyle (97-64-3)	>98	25 ****	46	B3
Teksol	Magnus	Hydrocarbures saturés (64742-48-9)	60-100	1200*	64	B3
		Lactate de n-butyle (138-22-7)	5-10	30		
Ultra-solv 221	National Chemsearch	Hydrocarbures saturés (64742-47-8)	60-100	1200**	105	D2B
Voltz Red	National Chemsearch	Hydrocarbures saturés (64742-47-8) d-limonène (5989-27-5)	60-100 10-30	1200** 150 ****	61	B3, D2B

\* VLE proposée par Esso pour l'Isopar K de numéro C.A.S. 64742-48-9

\*\* VLE proposée par Esso pour l'Exxsol D110 de numéro C.A.S. 64742-47-8

\*\*\* VLE proposées par Dow Corning

\*\*\*\* VLE de la suède (50)

Abréviations :

C.A.S. : Chemical Abstracts Service, American Chemical Society (Columbus, OH)

VLE : Valeurs limites d'exposition

RSST : Règlement sur la santé et la sécurité du travail

SIMDUT : Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail

B2 : Liquides inflammables

B3 : Liquides combustibles

D2A : Matières très toxiques ayant d'autres effets

D2B : Matières toxiques ayant d'autres effets

D1B : Matières toxiques ayant des effets immédiats et graves



**Tableau 3. Observations réalisées par deux travailleurs lors des essais à petite échelle**

<b>Solvant</b>	<b>Odeur</b>	<b>Performance</b>	<b>Évaporation</b>
Skysol	Tout juste détectable	Très bonne	Bonne
Teksol	Bonne	Très bonne	Moyenne
Voltz Red	Désagréable	Très bonne	Trop lente
Ultra-solv 221	Tolérable	Très bonne	Moyenne
OS-20	Inodore	Excellente	Bonne
Varsol <sup>®</sup> 3139	Tolérable	Très bonne	Bonne
Lactate d'éthyle	Intolérable	Bonne	Trop lente

**Tableau 4. Comparaison des solvants Securo, OS-20, Varsol<sup>®</sup> 3139 et Skysol**

Éléments de comparaison	Securo	OS-20	Varsol <sup>®</sup> 3139	Skysol
Apparence, couleur, odeur	Liquide incolore à forte odeur	Liquide incolore à très faible odeur pratiquement indétectable	Liquide clair et incolore Odeur jugée tolérable	Liquide incolore à faible odeur
Performance technique	Excellent	Excellent	Très bon	Très bon
Point d'éclair	47 °C	34 °C	43 °C	43 °C
Sécurité	Combustible	Inflammable	Combustible	Combustible
Santé	Irritation des yeux et des muqueuses, dépression du système nerveux central TCE et PERC classés 2A d'après le CIRC	Irritation des yeux et des muqueuses, Impureté toxique sur la reproduction	Irritation des yeux et des muqueuses, dépression du système nerveux central	Irritation des yeux et des muqueuses, incertitude concernant le MMB
Tension de vapeur (kPa)	TCE : 8,6 PERC : 1,9 CP : 0,1	0,45 à 25 °C	0,3 à 20 °C	0,09 à 20 °C
VLE (ppm)	TCE : 50 PERC : 25 CP : 177	200 (impureté : 10)	175	CP : 177 MMB : -
VHR	698 ***	22	41	**
Potentiel de formation d'ozone*	0,12 (Isopar)	Négligeable	0,38 (Mineral Spirits)	0,12 (Isopar)
Prix	5 \$/kg	12,89 \$/kg	2,82 \$/kg	5,95 \$/kg

\* <http://solvdb.ncms.org/>. Pour les mélanges, le potentiel le plus important a été retenu.

\*\* Aucun VHR n'a été calculé pour le Skysol car aucune VLE n'a pu être identifiée pour le MMB qu'il contient.

\*\*\* Les fractions molaires nécessaires au calcul du VHR du mélange ont été déterminées en utilisant les concentrations médianes dans le solvant (TCE : 25%, PERC : 30% et CP : 45%). Le VHR du mélange a été calculé d'après la méthode de Goldschmidt (Cf. équation 2) (19).

Abréviations :

VHR : Vapour hazard ratio

VLE : Valeur limite d'exposition

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer

TCE : Trichloroéthylène

PERC : Perchloroéthylène

CP : Coupe pétrolière

MMB : 3-méthoxy-3-méthyl-1-butanol

## 2.7 Bibliographie

1. Environnement Canada (1996) Le trichloréthylène et le tétrachloréthylène employés dans le dégraissage au solvant. Rapport sur la Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Options stratégiques pour la gestion des substances toxiques. 45 p, Environnement Canada - Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Ottawa, ON
2. Mathieu, J. C. et Boust, C. (2001) Dégraissage des métaux : Choix des techniques et des produits. Fiche pratique de sécurité : ED48. 4 p, Institut national de recherche et de sécurité. Paris
3. Wery, M. (1998) Dégraissage. Techniques de l'ingénieur (Fascicule M1450). 26 p. Paris
4. Drotning, W. (1994). Automated cleaning of electronic components, Proceedings.1994 IEEE International Symposium on Electronics and the Environment, 2-4 May. San Francisco, CA - Institute of Electrical and Electronics Engineers, New York
5. Meier, G. J. (1993) Non-Aqueous Cleaning Solvent Substitution. 223-231 p, National Technology Transfer Conference and Exposition (4th). Volume 1. Anaheim CA. United States Department of Energy. Washington, DC
6. Nunno, T., Palmer, S., Arienti, M. et Breton, M. (1988) Waste Minimization in the Printed circuit Board Industry - Case Studies. Hazadous Waste Engineering Research

Laboratory. 7 p, US Environmental Protection Agency Project Summary-EPA/600/S2-88/008. Cincinnati, OH

7. Oborny, M. C., Lopez, E. P., Peebles, D. E. et Sorensen, N. R. (1993). Solvent Substitution For Electronic Assembly Cleaning, First Annual International WorkShop on Solvent Substitution, Phoenix, AR, 4-7 December 1990 - Noyes Data Corporation, 1993, Park Ridge, NJ

8. KARA (2004) Produits industriels KARA inc. Fiche signalétique : Securo, K-521. 4 p. Ville St-Laurent, Qc

9. REPTOX. Trichloréthylène (dernière mise à jour 2005/02/24). Commission de la santé et de la sécurité du travail. Page Web consultée le 25 avril 2007, <http://www.reptox.csst.qc.ca>.

10. REPTOX. Perchloréthylène (dernière mise à jour 2005/06/20). Commission de la Santé et de la Sécurité du Travail. Page Web consultée le 25 avril 2007, <http://www.reptox.csst.qc.ca>.

11. IARC (1995) Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals, Volume 63, Summary of Data Reported and Evaluation. 39 p, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, International Agency for Research on Cancer/World Health Organization. Lyon

12. Gouvernement du Canada, Environnement Canada et Santé Canada (1993) Loi canadienne sur la protection de l'environnement - Liste des substances d'intérêt prioritaire, Rapport d'évaluation - Trichloroéthylène. 60 p, Groupe Communication Canada. Ottawa, ON
13. Gouvernement du Canada, Environnement Canada et Santé Canada (1993) Loi canadienne sur la protection de l'environnement - Liste des substances d'intérêt prioritaire, Rapport d'évaluation - Perchloroéthylène. 55 p, Groupe Communication Canada. Ottawa, ON
14. Chevalier, P., Cordier, S., Dab, W., Gérin, M., Gosselin, P. et Quénel, P. (2003) Santé environnementale, In Environnement et santé publique, pp 59-86 (Gérin, M., et coll. Rédacteurs). Edisem, Tec & Doc, Sainte-Hyacinthe et Paris
15. Gérin, M. et Bégin, D. (2004) Substitution, In Manuel d'hygiène du travail, pp 553-569 (Roberge, B., et coll. Rédacteurs). Modulo-Griffon, Mont-Royal, Qc
16. Ménard, L. (2004) Principes généraux de maîtrise, In Manuel d'hygiène du travail, pp 541-551 (Roberge, B., et coll. Rédacteurs). Modulo-Griffon, Mont-Royal, Qc
17. Callahan, M. S. et Green, B. (1995) Hazardous solvent source reduction. 355 p, McGraw-Hill. New York

18. Gérin, M. et Bégin, D. (2002) Substitution: démarches et outils, In Solvants industriels : santé, sécurité, substitution, pp 39-56 (Gérin, M. Rédacteur). Masson, Paris
19. Goldschmidt, G. (1993) An Analytical Approach for Reducing Workplace Health Hazards through Substitution. Am Ind Hyg Assoc J 54:36-43
20. Shapiro, K., Little, R. et White, A. (1994) To switch or not to switch : a decision framework for chemical substitution. Pollution Prevention Review 4:3-13
21. TURI (1994) The role of risk in chemical substitution decisions. Methods and policy report No.8. 19 p, The Massachusetts Toxics Use Reduction Institute, University of Massachusetts Lowell, MA
22. Sørensen , F. et Sthyr Petersen, H. J. (1988) Substitution of dangerous chemicals by a process-based method. Staub - Reinhaltung der Luft 48:469-472
23. Mirza, T., Gérin, M., Bégin, D. et Drolet, D. (2000) A study on the substitution of trichloroethylene as a spot remover in the textile industry. American Industrial Hygiene Association Journal 61:431-8
24. IRSST (2005) Guide d'échantillonnage des contaminants de l'air en milieu de travail. 8<sup>e</sup> édition. Études et recherches / Guide technique T-06. 200 p, Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail. Montréal, Qc

25. Popendorf, W. (1984) Vapor Pressure and Solvent Vapor Hazards. American Industrial Hygiene Association Journal 45:719-26
26. Garzon, R. D. (2002) High Voltage Circuit Breakers, Design and Applications - Second Edition, Revised and Expanded. 432 p, Marcel Dekker Inc. Basel
27. Pasteau, J. (2002) Introduction à l'appareillage très haute tension. Cahier technique n°127. 24 p, Schneider Electric. Grenoble, France
28. Nozaki, H. et Toyoshima, Y. (1974) Electric phenomena motivated by external works between two metal electrodes separated by organic fluidal material, regarding to the contact resistance of metals. Comptes rendus du 7e congrès international sur les phénomènes de contact électrique. 66-72 p, Société des électriciens, des électroniciens et des radioélectriciens de France. Malakoff
29. Timsit, R. S., Bock, E. M. et Corman, N. E. (1998) Effect of Surface Reactivity of lubricants on the Properties of Aluminium Electrical Contacts. IEEE Transactions on components, packaging, and manufacturing technology - Part A 21:500-505
30. Esso (2003) Material Safety Data Sheet: Isopar K Solvent, 27 February 2003, n:14244. Imperial Oil, Chemicals Division. 6 p. Toronto, ON
31. Vyskocil, A., Drolet, D., Tardif, R., Viau, C., Lemay, F., Truchon, G., Lapointe, G., Gagnon, F., Gagnon, N., Baril, M., Bégin, D. et Gérin, M. Les mélanges de substances en

milieu de travail : utilitaire pour l'évaluation du risque chimique (Calcul du RM). Page Web consultée le 7 août 2007, [http://www.irsst.qc.ca/files/outils/intertox/jsndx\\_fr.htm](http://www.irsst.qc.ca/files/outils/intertox/jsndx_fr.htm)

32. ACGIH (2007) TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup> Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices. 238 p, American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, OH

33. Bégin, D., Lavoué, J. et Gérin, M. (2002) Les nouveaux solvants et les procédés de substitution, In Solvants industriels - Santé, sécurité, substitution, pp 61-109 (Gérin, M. Rédacteur). Masson, Paris

34. Bégin, D., Heng, S. et Gérin, M. (2005) La substitution des solvants par le lactate d'éthyle. 45 p, Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, Bilans de connaissances, Rapport B-069. Montréal, Qc

35. Mélançon, J. (2004) Rolls-Royce Canada - Substituer l'irremplaçable. Prévention au travail 17:40-42

36. Bégin, D. et Gérin, M. (1999) La substitution des solvants par le d-limonène. 38 p, Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, Bilans de connaissances, Rapport B-057. Montréal, Qc

37. Gouvernement du Canada (1988). Règlement sur les produits contrôlés (DORS/88-66). Gazette du Canada Partie II.



38. Dow Corning Corporation. Material Safety Data Sheet : Dow Corning OS-20 (Date de révision : 2007/06/04). Page Web consultée le 15 juin 2007, <http://dowcorning.com/Datafiles/090007b280e832ea.pdf>
39. Esso (2004) Material Safety Data Sheet n09074: Varsol<sup>®</sup> 3139 Solvent. Imperial Oil, Chemicals Division. 4 p. Toronto, ON
40. Esso (2003) Aliphatic Fluids Sales Specification: Varsol<sup>®</sup> 3139 Solvent. Imperial Oil Limited. 4 p. Toronto, ON
41. CIRC (1989) Some Petroleum Solvents. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 47: Some Organic Solvents, Resin monomers and Related Compounds, Pigments and Occupational Exposures in Paint Manufacture and Painting. 43-77 p, Centre international de recherche sur le cancer. Lyon, France
42. Gouvernement du Québec (18 juillet 2001) Règlement sur la santé et la sécurité du travail. Gazette officielle du Québec, Partie 2, Lois et règlements 133:5020-5133
43. Olivier, M. J. (1998) Chimie de l'environnement. 326 p, Les Productions Jacques Bernier Enr. Longueuil, Qc
44. Communication personnelle avec M. Alain Houde responsable santé-sécurité et environnement chez Rolls-Royce Canada. 2004/11/23.

45. Government of Japan (2004) SIDS Initial Assessment Report: 3-Methoxy-3-methyl-1-butanol - CAS N°: 56539-66-3. 70 p, Organization for Economic Co-operation and Development Screening Information DataSets (OECD SIDS); United Nations Environment Programme. Geneva
46. McKee, R. H., Medeiros, A. M. et Daughtrey, W. C. (2005) A proposed methodology for setting occupational exposure limits for hydrocarbon solvents. *Journal of Occupational & Environmental Hygiene* 2:524-542
47. Costes, B., Henry, Y., Doppler, F., Archambault, C., Blanchard, Y., Perrot, L., Jullien, J., Boehm, J. C., Ganier, M., Jay, J., Malosse, R., Albert, F., Dueso, N. et Briand, Y. (1998) Guide de choix et d'utilisation des solvants et dégraissants industriels. 333 p. Senlis, France
48. Testud, F., Martin, J. C., Descotes, J. et Conso, F. (2000) Intoxications liées à la substitution des hydrocarbures halogénés - Revue de la littérature. *Archives des maladies professionnelles* 61:278-281
49. Hornung, R. W. et Reed, L. D. (1990) Estimation of Average Concentration in the Presence of Nondetectable Values. *Applied Occupational and Environmental Hygiene* 5:46-51

50. SWEA. Occupational Exposure Limit Values and Measures Against Air Contaminants - AFS 2005:17. Page Web consultée le 10 avril 2008, <http://www.av.se/dokument/inenglish/legislations/eng0517.pdf>

**CHAPITRE III : ÉVALUATION COMPARATIVE DES  
INDICES DE POTENTIEL DE SUREXPOSITION UTILISÉS  
EN SUBSTITUTION DES SOLVANTS**

Article publié dans la revue « Annals of Occupational Hygiene »; 2009, Vol 53(4), pp. 391-401

## **Comparative Evaluation of Overexposure Potential Indices used in Solvent Substitution**

Debia, M., Bégin, D., Gérin, M.\*

Département de santé environnementale et santé au travail

Université de Montréal

P.O. Box 6128, Main Station

Montréal (QC) Canada H3C 3J7

**Keywords:** solvent, substitution, VHR, SUBFAC, MAL, mixture, activity coefficient

\* Author to whom correspondence should be addressed.

### 3.1 Abstract

*Background:* Overexposure potential indices (OPI) can be defined as ratios between different measures of the volatility of a substance and its 8-hour occupational exposure limit.

*Objectives:* The overall objective of this study was to compare three OPIs, using a list of commonly used or recommended solvents as both single substances and mixtures. The three indices studied differ in the way they characterize volatility: vapour pressure for the “Vapour Hazard Ratio” (VHR), calculated emission rate for the “SUBstitution FACtor” (SUBFAC) index obtained from the former Danish SUBTEC software, and discrete values based on relative evaporation rate for the “Måleteknisk Arbejdshygiejnisk Luftbehov” (MAL) index which is part of regulations in Denmark.

*Methods:* A list of 56 pure solvents and of 50 mixtures of solvents was used for the comparison. For mixtures VHR was calculated both as  $VHR_{mi}$ , where the mixture is considered as ideal, and as  $VHR_{mc}$  (corrected) with the introduction of activity coefficients to take into account the nonideal behaviour of components. Activity coefficients were a standard feature of SUBFAC for mixtures ( $SUBFAC_m$ ) but are not used when calculating MAL for mixtures ( $MAL_m$ ).

*Results:* Pure solvents rank in overall similar order with the 3 systems and correlation was excellent between VHR and SUBFAC ( $R=0.99$ ) and good between VHR and MAL ( $R=0.75$ ). For solvent-based mixtures, correlation is excellent between  $VHR_{mi}$  and  $VHR_{mc}$  ( $R=0.98$ ), between  $VHR_{mc}$  and  $SUBFAC_m$  ( $R=0.98$ ) but moderate between  $VHR_{mi}$  and  $MAL_m$  ( $R=0.52$ ). Ratios between  $VHR_{mc}$  and  $VHR_{mi}$  varied between 0.57 and 2.7, thus

spanning an approximate five-fold range, and averaged 1.2. Worse correlations involving the MAL index are attributed to the discrete nature of its numerator.

*Conclusions:* Overall these results favour using the simple and more easily available VHR when comparing pure substances. In the case of mixtures the effect of nonideality may be important in certain cases. As a precaution, since no integrated tool is available presently to easily calculate OPI values corrected for nonideality, substitution should be recommended only as long as the non corrected VHR value for an alternative solvent is at least five-fold less than that of the solvent to replace.

## 3.2 Introduction

Substitution constitutes a key preventive measure of occupational and environmental health hazard control strategies and is recognized as a cornerstone of sustainable chemical management policies (Thorpe and Rossi, 2007). Substitution is encouraged or mandatory in several jurisdictions e.g. in Canada and Quebec for dangerous substances in general and in the European Union for carcinogens and mutagens (Gouvernement du Québec, 18 July 2001; Government of Canada, 2008; EU, 2004).

Although a significant decrease in exposure to several solvents in workplaces over time has been reported (Creely et al., 2007), solvents remain a concern as they are widely used in a number of industrial sectors (Lundberg et al., 2005). Efficiently implementing solvent substitution in the workplace requires the ability to properly compare the occupational risks of each solvent evaluated. Comparison among volatile substances can be carried out using an index representing their intrinsic propensity to create an unacceptable exposure based on the ratio between their volatility and their 8-hour occupational exposure limit (OEL). Three main such occupational Overexposure Potential Indices (OPI) have been reported: VHR (Vapour Hazard Ratio), SUBFAC (SUBstitution Factor) and MAL (Måleteknisk Arbejdshygiejnisk Luftbehov) (Popendorf, 1984; Olsen et al., 1992; DWES, 1993). When comparing solvents in a substitution project, the one with the lowest OPI should be preferred.

The VHR is currently the most commonly recommended index for comparing volatile substances in substitution projects (Goldschmidt, 1993; Perkins, 2008; Popendorf, 1984;



Popendorf, 2006a; Smith, 2008). In the case of a pure substance, it is defined as the ratio of its saturated vapour concentration to its 8-hour OEL:

$$VHR = \frac{C_{sat}}{OEL} = \frac{\frac{P_{vap}}{P_{atm}} \times 10^6}{OEL} \quad (1)$$

Where  $C_{sat}$  is the saturated vapour concentration in ppm,  $P_{vap}$  is the vapour pressure,  $P_{atm}$  is the atmospheric pressure and  $OEL$  is the 8-hour OEL in ppm. The VHR is unit less.

The SUBFAC index has been developed in the 1980s by Olsen et al. in Denmark for comparing alternative products containing volatile substances (Olsen, 1998; Olsen et al., 1992). This index is based on the evaporation rate which takes into account both the mass transfer coefficient and the saturated vapour concentration (Olsen, 1998).

$$SUBFAC = \frac{R}{OEL} = \frac{K \times C_{sat}}{OEL} \quad (2)$$

Where  $R$  is the evaporation rate of the substance ( $\text{mg} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ),  $K$  its mass transfer coefficient (m/s),  $C_{sat}$  its saturated vapour concentration ( $\text{mg}/\text{m}^3$ ) and  $OEL$  its 8-hour OEL in  $\text{mg}/\text{m}^3$ . The SUBFAC index, even though formally in m/s, is reported by Olsen et al. without units, having no physicochemical signification but being used solely on a comparative basis (Olsen et al., 1992).

The SUBstitution TEChnique (SUBTEC) software calculates the SUBFAC index data for some 800 substances (Wallström and Olsen, 1991). Available in Europe for a number of

years, its usage is presently limited to former owners since its commercialisation was interrupted several years ago (Wallström, 2004).

The MAL index is used to determine the MAL-code for the labelling of products containing volatile substances sold in Denmark where it is recognized as an important tool supporting the replacement of dangerous substances (Hansen, 1999). The evaporation rate relative to n-butyl acetate ( $ER_{but}$ ) is used as an index of the volatility of substances.

$$MAL_{index} = \frac{d \times k \times 10000}{OEL} \quad (3)$$

Where  $d$  is the density of the product (kg/L), OEL is in mg/m<sup>3</sup> and  $k$  is a discrete variable related to the value of  $ER_{but}$  ( $ER_{but} > 15$ ,  $k = 2$ ;  $2 < ER_{but} \leq 15$ ,  $k = 1.4$ ;  $0.3 < ER_{but} \leq 2$ ,  $k = 1$ ;  $0.1 < ER_{but} \leq 0.3$ ,  $k = 0.7$ ;  $0.01 < ER_{but} \leq 0.1$ ,  $k = 0.3$ ;  $ER_{but} \leq 0.01$ ,  $k = 0$ ). The units of the MAL index are cubic meter of air per litre of product (DWES, 1993).

The Danish MAL index is equivalent to the Norwegian YL-tall (Arbeidstilsynet, 2005) and the Occupational Air Requirement (OAR) index presented by Brouwer et al. (2005) for paint users. These indices represent the volume of air required to dilute the vapour from 1 L of product to a concentration below the OEL (Brouwer et al., 2005).

OPI indices may also be calculated for mixtures, a frequent occurrence in the case of solvents. Ideal mixtures obey Raoult's law where each component's partial vapour pressure ( $P_{partial,i}$ ) is a function of the molar fraction ( $x_i$ ) of component  $i$  in the liquid and the vapour pressure of pure chemical  $i$  ( $P_{vap,i}$ ):

$$P_{partial,i} = x_i \times P_{vap,i} \quad (4)$$

The nonideality of mixtures, the rule rather than the exception, can be taken into account by the introduction of a correction factor, the activity coefficient ( $\gamma_i$ ) (Grain, 1990). Thus, for a nonideal mixture:

$$P_{partial,i} = \gamma_i \times x_i \times P_{vap,i} \quad (5)$$

The VHR of a mixture can be calculated by summing VHRs of each component weighted by their molar fraction as either  $VHR_{mi}$  (VHR mixture, ideal) using uncorrected partial pressure values or as  $VHR_{mc}$  (VHR mixture, corrected) using partial pressure values corrected for nonideality (Goldschmidt, 1993; Popendorf, 2006a). The SUBFAC index for mixtures is systematically calculated by taking account of activity coefficients (Olsen et al., 1992). For the MAL index, however, no correction is made and the weight percentage of each component is used directly in the calculation (DWES, 1993).

The activity coefficient of a component in a mixture reflects its physicochemical interactions with other components and depends on both the concentrations of the components and the chemicals' molecular structures (Grain, 1990; Popendorf, 2006c). As an example, for a given organic solvent, the activity coefficient is usually greater than one when mixed with a component of differing polarity (thus creating a more "hostile" environment) and will increase as its concentration in the mixture decreases. While deviations from ideality are as a general rule less than a two-fold factor ( $\gamma_i < 2$ ) at molar fractions of 50 %, deviations will generally increase when components are more dilute (Popendorf, 2006c). For example a  $\gamma_i$  of 40 is reached for methanol at 1% molar fraction in

C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> alkanes while  $\gamma_i$  is 4 for the same dilution of benzene in ethanol (Popendorf, 2006c). The UNIFAC (UNIQUAC Functional Group Activity Coefficient) method, based on molecular fragments, has been recommended to estimate activity coefficients (Grain, 1990; Popendorf, 2006c) and is used in the SUBTEC software to calculate SUBFAC indices for mixtures.

While the VHR is the OPI most commonly recommended to hygienists, the MAL index is also currently used in certain European countries because of the regulatory context. The use of the more complex SUBFAC index is presently limited because of restrictions on the availability of the SUBTEC software. Little has been published on these indices and no comparative evaluation has been performed. In addition, the actual impact of nonideality in OPI calculations for mixtures has not yet been adequately described. Thus, the overall objective of this study was to compare these three OPIs, using a list of commonly used or recommended solvents as both single substances and mixtures.

### **3.3 Methods**

#### **3.3.1 Selection of solvents**

##### *Pure solvents*

Indices were calculated for 56 pure solvents. Of these, 42 were selected from a survey of the solvents most used in France in 2004 (Triolet, 2005). Four out of 42 were petroleum cuts: white-spirit / stoddard solvent, special-boiling-point spirit, naphthas and aromatic hydrocarbons. One solvent representative of each of these four classes was selected for the present study from marketed commercial products: Varsol Solvent (Esso, 2005a), Exxsol DSP 115/145 (Esso, 2006), Shellsol D60 (Shell, 2005) and Solvesso 150 ULN (Esso, 2005b). These 42 solvents were then supplemented by 14 other solvents either traditional (e.g. carbon disulfide) or recently introduced or reintroduced (e.g. d-limonene).

##### *Solvent-based mixtures*

A search in the Material Safety Data Sheet (MSDS) database of the Canadian Centre for Occupational Health and Safety (CCOHS, 2008) identified mixtures used in Canada. The keywords « solvent », « thinner », « cleaner » and « degreaser » were used to identify specific MSDSs. The objective was that selected solvent mixtures should be representative of solvents used in industry. Two selection criteria were used: 1) each component of the mixture had to be one of the 56 pure solvents and, 2) only one representative solvent mixture among several of similar composition should be selected. Fifty solvent mixtures which met the above criteria were selected. When a concentration range was given in the MSDS, the median concentration was chosen.

### 3.3.2 Calculations of indices

#### *Pure solvents*

VHR and MAL indices were calculated for the 56 pure solvents according to equations 1 and 3. SUBFAC indices were obtained using the SUBTEC software (Wallstrøm and Olsen, 1991).

#### *Mixtures*

For mixtures,  $VHR_{mi}$ ,  $VHR_{mc}$ ,  $SUBFAC_m$  and  $MAL_m$  indices were calculated as :

$$VHR_{mi} = \sum_{i=1}^n \left( \frac{x_i \times P_{vap,i} \times 10^6}{P_{atm} \times OEL_i} \right) \quad (6)$$

$$VHR_{mc} = \sum_{i=1}^n \left( \frac{\gamma_i \times x_i \times P_{vap,i} \times 10^6}{P_{atm} \times OEL_i} \right) \quad (7)$$

Where  $OEL_i$  is the OEL of component  $i$ . The  $_{XL}UNIFAC$  spreadsheet was used to predict activity coefficients in Equation 7 (Popendorf, 2006c; Randhol and Engelién, 2000).

$$SUBFAC_m = \sum_{i=1}^n \left( \frac{R_i}{OEL_i} \right) = \sum_{i=1}^n \left( \frac{K_i \times \gamma_i \times x_i \times C_{sat,i}}{OEL_i} \right) \quad (8)$$

Where  $R_i$  is the calculated evaporation rate of component  $i$  ( $\text{mg} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ).  $SUBFAC_m$  values were obtained directly from the SUBTEC software (Olsen et al., 1992).

$$MAL_{index,m} = d \times \sum_{i=1}^n \left( W_i \times \frac{k_i \times 10000}{OEL_i} \right) \quad (9)$$

Where  $d$  is the density of the mixture (kg/L) and  $W_i$  is the weight percentage of component  $i$  in the mixture.

### 3.3.3 Data selection

The same OELs were used for calculating VHR, MAL and SUBFAC indices. OELs for pure substances listed in the American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) TLV book were taken from that source using the 8-hour time-weighted average (TWA) concentration (ACGIH, 2008). For substances not listed in the ACGIH TLV book, regulatory or recommended limits were considered based on worldwide values published by the ACGIH (ACGIH, 2007). Only German MAKs (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen), AIHA WEELs (American Industrial Hygiene Association Workplace Environmental Exposure Levels), Canadian OELs (Québec and Ontario) and Dutch OELs were used. For 2-butanone and 2-pentanone present in the ACGIH list, the more stringent OELs of the Québec legislation were retained.

Most vapour pressures at 25°C and densities were determined using the Hazardous Substances Data Bank (HSDB) (NLM, 2008). Some data were obtained using the SOLV-DB<sup>®</sup> database (NCMS, 2008) and from the handbook by Riddick et al. (Riddick et al., 1986). ER<sub>but</sub> values were taken from a compilation by the Huntsman Corporation (Huntsman, 1999), completed with data from SOLV-DB<sup>®</sup> (NCMS, 2008). Densities of solvent-based mixtures were taken from their MSDS. Missing densities were computed using the weighted value.

### **3.3.4 Statistical analysis**

Values of indices being log-normally distributed, Pearson correlation coefficients (R) on log-transformed values were calculated to compare them using SPSS v.16.0 (SPSS, 2008).



## 3.4 Results

### 3.4.1 OPIs for pure solvents

VHR, SUBFAC and MAL indices are presented in table 1 for the 56 pure solvents classified by chemical family (alcohols, glycols, aliphatic, aromatic and halogenated hydrocarbons, ketones, esters, ethers, glycol ethers, petroleum distillates and other solvents). Ranks are also presented for the 54 substances common to the 3 systems. Indices vary on large scales: between 2.88 and 472,000 for VHR, between 0.48 and 305,000 for SUBFAC and between 0 and 770,000 for MAL. The lowest score is assigned to 2-(2-butoxyethoxy)-ethanol by the three indices and the highest two scores are assigned to carbon disulfide and benzene. SUBFAC values are lower than VHR values with a ratio SUBFAC/VHR averaging 0.37 and ranging from 0.15 (d-limonene) to 2.0 (2-methylbutane). Ratios between MAL and VHR average 21, with a minimum of 0 (benzyl alcohol, ethylene glycol, propylene glycol and 2-(2-butoxyethoxy)-ethanol) and a maximum of 167 (N-methyl-2-pyrrolidone). Differences in ranking are minimal between VHR and SUBFAC, never exceeding 8 ranks, but more important between MAL and VHR with differences of 10 ranks and more (reaching up to 31) in 18 solvents of the 54 compared.

Correlations between log transformed indices were statistically significant with correlation coefficients of 0.99 ( $p < 0.01$ ) between VHR and SUBFAC and 0.75 ( $p < 0.01$ ) between VHR and MAL. Correlations are graphically presented in figure 1.

### 3.4.2 OPIs for mixtures

Values for  $VHR_{mi}$ ,  $VHR_{mc}$ ,  $SUBFAC_m$  and  $MAL_m$  indices are presented in table 2 for the 50 mixtures together with  $VHR_{mc}/VHR_{mi}$  ratios. Ranges for the indices are 20.7 to 13,200 for  $VHR_{mi}$ , 25.4 to 14,100 for  $VHR_{mc}$ , 12.0 to 6,290 for  $SUBFAC_m$  and 326 to 33,200 for  $MAL_m$ . Average ratios between indices have the following values:  $SUBFAC_m/VHR_{mi}$ , 0.54;  $SUBFAC_m/VHR_{mc}$ , 0.43 and  $MAL_m/VHR_{mi}$ , 14.7.  $VHR_{mc}/VHR_{mi}$  ratios range between 0.59 and 2.7 with a mean of ratios of 1.2, only two values being higher than 2 and only one lower than 0.7. Individual activity coefficients varied from 0.36 to 8.5 (data not shown).

Correlations are excellent between  $VHR_{mi}$  and  $VHR_{mc}$  ( $R=0.98$ ;  $p<0.01$ ), between  $VHR_{mi}$  and  $SUBFAC_m$  ( $R=0.95$ ;  $p<0.01$ ) and between  $VHR_{mc}$  and  $SUBFAC_m$  ( $R=0.98$ ;  $p<0.01$ ) while correlation between  $VHR_{mi}$  and  $MAL_m$  is moderate with a correlation coefficient of 0.52 ( $p<0.01$ ) (figure 2).

### 3.5 Discussion

The main objective of this work was to compare three common OPIs using a list of important solvents and common mixtures of solvents. Little has been published on this topic, and hygienists using different systems may profit from this type of evaluation.

Values presented in table 1 for the 56 pure solvents show that each of the 3 indices varies in a range spanning several orders of magnitude, indicating a high power to discriminate between substances. Substances rank in overall similar order with high indices for highly toxic and/or very volatile solvents (e.g. benzene, carbon disulfide, dichloromethane) and low indices for the least hazardous and/or volatile ones (e.g. glycols and some glycol ethers, benzyl alcohol). An excellent correlation was found between SUBFAC and VHR, lower yet good between MAL and VHR.

When comparing specifically SUBFAC and VHR, ratios between the 2 indices vary in a relatively narrow range from 0.16 to 0.9 with the exception of 2-methylbutane at 2.0. Differences in ranks which are overall minor between the two systems could however result in possible different substitution choices between two substances with a higher difference in ranks yet in the same general ranking zone. As a worst case example d-limonene is rated better than ethanol with SUBFAC (6 ranks) but worse with VHR (8 ranks). There is however only a less than 2-fold ratio between these substances with either index, a difference which can be considered as relatively minor.

The fact that VHR and SUBFAC are well correlated supports recommending the use of the simpler VHR system which is based solely on the vapour pressure of substances rather than the more complex evaporation rate which in SUBFAC is calculated on the basis of several physicochemical parameters including vapour pressure. This is reinforced by the fact that models predicting evaporation rates have been shown to be in practice closely related to the vapour pressure of substances. Indeed, an excellent linear correlation has been reported between log transformed values of evaporation rates and vapour pressures of 82 pesticidal active ingredients and co-formulants covering a wide range of vapour pressures (Wesenbeeck et al., 2008). Furthermore Lennert et al. (1997) have shown in a test chamber study that a model for the prediction of evaporation rates based on vapour pressure as the sole substance-dependent parameter fared better than other evaporation models studied, including SUBFAC. Popendorf stresses that the use of the mass transfer coefficient, as in SUBFAC, is not practical and suggests the use of a simpler model where evaporation rate is only related to the vapour pressure of chemicals (Popendorf, 2006b).

Correlation between MAL and VHR is not as good as that between SUBFAC and VHR (figure 1). This is also apparent in frequent large differences in ranking between the two systems (table 1). This may be due in theory to two factors. One is related, as for SUBFAC discussed above, to the differing physicochemical nature of the relative evaporation rate (MAL) compared to the vapour pressure (VHR). The other factor relates to the distortion attributed to the computation of the MAL index, in which the relative evaporation rate is not entered as such but rather as a discrete variable  $k$  with 6 levels ranging from 0 to 2. For example the same coefficient  $k$  of 1.4 is allocated to diethyl ether which has a high relative evaporation rate of 11.8 and to toluene with a much lower rate of 2, resulting in an

underestimation for diethyl ether and an overestimation for toluene. In fact 22 solvents out of the 56 (i.e. 40 %) are in the same category of  $k = 1.4$ . Similar observations were reported by Krop et al. (2007) who suggest the use of a continuous scale to determine the evaporation factor and recommend the calculation of a new index called Adequate Warning and Air Requirement (AWARE) for products containing volatile organic compounds (Krop et al., 2007). As an illustration in our data an excellent correlation can be calculated ( $R = 0.99$ ) when comparing VHR with an alternative MAL index using  $ER_{\text{but}}$  without categorization. However, there remains a limitation to indices based on relative evaporation rates because these values are not as readily available than vapour pressures (e.g. on MSDS) and cannot be corrected for temperature. These considerations support using the simpler and more discriminating VHR index rather than MAL to compare solvents when not obliged by regulation.

When looking at solvent mixtures the same pattern of comparison between the 3 OPIs emerges as for pure solvents, with excellent correlations between SUBFAC and VHR (corrected or not for nonideality) but substantially poorer when comparing MAL and VHR. While VHR and SUBFAC correctly use the liquid molar fraction of each component to calculate OPIs for mixtures (Raoult's law), the MAL index uses the weight fraction, typically given in MSDSs. This difference could partially explain the worst correlation between  $VHR_{\text{mi}}$  and  $MAL_{\text{m}}$  when dealing with mixtures.

The influence of the correction for nonideality is best examined by comparing  $VHR_{\text{mc}}$  with  $VHR_{\text{mi}}$ . Overall this influence is seen as minimal, with a correlation coefficient of 0.98 between the two indices and an average increase of only 20 % for corrected VHRs

compared to uncorrected values. The range of 0.59 to 2.7 for the ratio  $VHR_{mc}/VHR_{mi}$  indicates that the influence of nonideality brings corrections mostly towards higher values but with a factor of less than three. As a general rule activity coefficients increase when molar fractions decrease (Popendorf, 2006c). Even though activity coefficients for individual substances vary in a wide range (up to 8.5 in the present dataset), their effect on the VHR is attenuated by the dilution of the substances in the mixtures. An additional effect is related to the relative values of the VHR of the substance of low molar fraction compared to the VHR of the other solvents. As an example, in mixture 12, the high activity coefficient (8.5) reported for ethanol did not modify the VHR significantly ( $VHR_{mc}/VHR_{mi} = 1.1$ ) because ethanol has a molar fraction of only 0.09 and its VHR of 78 is much lower than that of n-hexane at 4,030. However, in mixture 47 which is the most modified in the  $VHR_{mc}$  calculation ( $VHR_{mc}/VHR_{mi}$  ratio of 2.7), the important increase in the VHR is due to an elevated activity coefficient of 5.6 for N-methyl-2-pyrrolidone (molar fraction 0.19) combined with a higher value of VHR (45.4) for this low molar fraction solvent compared to the value for the main solvent (dimethylsulfoxide at 16.1) These results suggest that when the minor component has a significantly higher VHR than the main solvents the influence of activity coefficients may be important and lead to large differences between  $VHR_{mc}$  and  $VHR_{mi}$ , especially if molecules in the mixture have different molecular structures and chemical functions.

Conversely, some  $VHR_{mc}/VHR_{mi}$  ratios in table 2 are lower than 1. Mixture 44, composed of NMP and ethanol, is the lowest at 0.59 while all other ratios are above 0.7. Likewise, Fredenslund et al. report activity coefficients lower than 1 for several binary mixtures, including a chloroform-acetone solvent mixture which is one of the lowest at 0.486

(Fredenslund et al., 1977). This is to be expected with organic compounds having stronger intermolecular attraction in the mixture than between molecules of the pure compounds. It is explained by hydrogen bonding between the different molecules in the mixture (Barrow, 1979).

A factor of 4.6 is obtained when comparing the two extreme values of  $VHR_{mc}/VHR_{mi}$  (2.7 and 0.59) in our data set of 50 mixtures. Thus, the maximum error of underestimation when comparing two mixtures and not taking into account nonideality is approximately a factor of five. In other words, correction for nonideality would not be necessary when comparing two mixtures as long as the non corrected VHR value for an alternative mixture is at least five-fold less than the original. If this ratio is less than five, precaution should prevail and either the alternative mixture should be rejected or VHR values corrected for nonideality should be computed. This was indeed one of the original intents of the SUBTEC software to systematically compute an OPI that takes in account nonideality. Since it is based on a limited set of mixtures this five-fold factor should be considered an approximation and should be validated with other sets of solvent mixtures.

While some authors have published extensive data on VHRs for individual substances, this study is the first to report VHRs corrected for nonideality ( $VHR_{mc}$ ) for tens of mixtures of commonly used solvents. However, there are several limitations to this study. The 56 pure substances selected are only a sample of the hundreds of solvents that could be found in the workplace. They were chosen, however, to include the most widely used and to cover a large variety of chemical families and of degrees of hazard, as demonstrated by indices spanning very wide ranges. The coverage of mixtures is evidently less complete, knowing

that there is a very large number of combinations that can be formulated. The 50 mixtures of solvents were, however, selected from commercial formulations and included the majority of our pure substances. Purposely this study did not include more complex mixtures such as aqueous solvents and mixtures involving petroleum distillates. Aqueous formulations usually include a variety of non-solvent additives (Lavoué et al., 2003) which hinder OPI calculations. Concerning petroleum distillates, their exact composition is generally not stated on MSDSs, making the computation of activity coefficients impossible. It should be noted that the OPIs studied only address health effects through inhalation without taking into account skin exposure, nor safety and environmental dimensions.



### 3.6 Conclusion and recommendations

The purpose of our study was to compare three OPIs (VHR, SUBFAC and MAL) using a list of commonly used or recommended solvents as both single substances and mixtures. Overall, little difference is seen in our data set between VHR and SUBFAC either for pure substances or for mixtures. The fact that for mixtures SUBFAC is calculated directly as corrected for nonideality is a definite advantage. Furthermore it is part of the larger SUBTEC software allowing to take into account some other dimensions of substitution such as environmental emissions and technical aspects in the choice of substitutes. Important differences have been noted between the VHR and the MAL index (or its equivalent, the OAR) both for pure substances and mixtures. These differences appear to be essentially related to the categorization of relative evaporation rates into a discrete variable. Furthermore MAL calculations for mixtures do not take into account Raoult's law nor the issue of nonideality.

In conclusion, since the SUBTEC software, introduced in the 1990's, has been unavailable for a number of years and because of the poorly discriminating nature of the MAL index, the use of the VHR seems to be the best recommendation for hygienists when comparing the inhalation hazard of solvents in a substitution project. Data for its calculation are readily available. In the case of mixtures, as a precaution, substitution should be recommended as long as the VHR value for an alternative solvent, without correction for nonideality, is at least five-fold less than that of the solvent to replace. As another option hygienists might consider undertaking the computation of the corrected VHR by estimating activity coefficients of the various components in mixtures, e.g. using the <sub>XL</sub>UNIFAC spreadsheet.

**Acknowledgments**

This project was funded by a grant from the Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET). Maximilien Debia received a scholarship from the Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST).

**Table 1. Values of VHR, SUBFAC and MAL indices and ranks for 56 pure solvents**

C.A.S. <sup>A</sup>	Solvents	OEL (8h) <sup>B</sup> ppm	VHR <sup>D</sup>		SUBFAC <sup>E</sup>		MAL <sup>G</sup>	
			Unitless	Rank	- <sup>F</sup>	Rank	m <sup>3</sup> /L	Rank
67-56-1	Methanol	200	835	36	409	39	4,200	29
64-17-5	Ethanol	1,000	78	11	30.4	17	419	6
71-23-8	1-Propanol	100	276	25	90.5	28	3,280	27
67-63-0	2-Propanol	200	299	26	103	30	1,600	17
71-36-3	1-Butanol	20	460	32	137	32	13,400	41
78-83-1	2-Methylpropanol	50	274	24	81.4	26	5,290	32
98-00-0	2-Furanmethanol	10	80.1	12	22.8	12	8,450	38
100-51-6	Benzyl alcohol	10 <sup>C</sup>	12.4	5	2.72	4	0	1
107-21-1	Ethylene glycol	10 <sup>C</sup>	12.1	4	3.77	5	0	1
57-55-6	Propylene glycol	50 <sup>c</sup>	3.42	2	0.98	2	0	1
78-78-4	2-Methylbutane	600	1,510	40	3,000	47	490	8
71-43-2	Benzene	0.5	249,000	53	87,900	53	770,000	54
110-54-3	n-Hexane	50	4,030	46	1,390	44	5,200	30
108-88-3	Toluene	20	1,870	43	564	41	11,500	40
100-41-4	Ethylbenzene	100	126	18	34.1	19	2,000	19
106-42-3	p-Xylene	100	116	17	31.3	18	1,980	18
108-38-3	m-Xylene	100	109	16	29.8	16	2,000	19
95-47-6	o-Xylene	100	87	13	23.3	13	2,030	21
75-09-2	Dichloromethane	50	11,400	49	8,320	50	10,700	39
108-90-7	Chlorobenzene	10	1,580	41	450	40	24,000	46
67-66-3	Chloroform	10	25,900	51	10,600	52	42,500	50
106-94-5	1-Bromopropane	10	14,600	50	6,590	49	37,700	48
79-01-6	Trichloroethylene	10	9,080	48	3,180	48	38,100	49
71-55-6	1,1,1-Trichloroethane	350	466	33	161	34	980	12
56-23-5	Carbon tetrachloride	5	30,300	52	10,300	51	70,900	52
127-18-4	Perchloroethylene	25	974	37	294	36	13,400	41
67-64-1	Acetone	500	608	35	288	35	925	11
78-93-3	2-Butanone	50 <sup>C</sup>	2,390	44	885	43	7,640	34
107-87-9	2-Pentanone	150 <sup>C</sup>	310	29	101	29	2,140	23
108-94-1	Cyclohexanone	20	329	30	79.9	25	8,260	36
141-78-6	Ethyl acetate	400	306	27	104	31	876	10
109-60-4	Propyl acetate	200	236	22	60	22	1,400	16
123-86-4	Butyl acetate	150	101	14	26.5	15	1,240	14
540-88-5	Tert-butyl acetate	200	309	28	86.9	27	1,270	15
110-19-0	Isobutyl acetate	150	156	20	42.1	20	1,220	13
97-64-3	Ethyl lactate	4 <sup>C</sup>	1,230	38	333	37	36,100	47
109-99-9	Tetrahydrofuran	50	4,260	47	1,740	46	8,440	37
60-29-7	Diethyl ether	400	1,770	42	1,600	45	824	9
123-91-1	1,4-Dioxane	20	2,510	45	822	42	20,000	44
110-80-5	2-Ethoxyethanol	5	1,400	39	400	38	50,500	51
107-98-2	1-Methoxy-2-propanol	100	164	21	52.2	21	2,610	25
111-76-2	2-Butoxyethanol	20	57.9	9	14.2	8	2,800	26

C.A.S. <sup>A</sup>	Solvents	OEL (8h) <sup>B</sup> ppm	VHR <sup>D</sup>		SUBFAC <sup>E</sup>		MAL <sup>G</sup>	
			Unitless	Rank	- <sup>F</sup>	Rank	m <sup>3</sup> /L	Rank
10 8-65-6	1-Methoxy-2-propanol acetate	50 <sup>C</sup>	103	15	23.8	14	3,580	28
34590-94-8	1-(2-Methoxymethylethoxy)-propanol	100	5.26	3	1.8	3	470	7
112-34-5	2-(2-Butoxyethoxy)-ethanol	10 <sup>C</sup>	2.88	1	0.48	1	0	1
64742-49-0	Exxsol DSP 115/145	1,400 (mg/m <sup>3</sup> )	102	-	- <sup>H</sup>	-	536	-
64742-88-7	Shellsol D60	1,200 (mg/m <sup>3</sup> )	8.26	-	- <sup>H</sup>	-	199	-
64742-94-5	Solvesso 150 ULN	100 (mg/m <sup>3</sup> )	69.7	10	19	10	2,580	24
8052-41-3	Varsol Solvent	525 (mg/m <sup>3</sup> )	38.2	7	17	9	417	5
68-12-2	Dimethylformamide	10	509	34	154	33	22,100	45
75-15-0	Carbon disulfide	1	472,000	54	305,000	54	568,000	53
67-68-5	Dimethylsulfoxide	50 <sup>C</sup>	16.1	6	4.81	6	2,070	22
127-19-5	N,N-Dimethylacetamide	10	263	23	72.7	23	18,400	43
872-50-4	N-Methyl-2-pyrrolidone	10 <sup>C</sup>	45.4	8	12	7	7,600	33
5989-27-5	d-Limonene	20 <sup>C</sup>	130	19	20.2	11	5,280	31
8006-64-2	Turpentine	20	329	30	75.9	24	7,740	35

<sup>A</sup> Chemical Abstracts Service number

<sup>B</sup> Occupational exposure limits reported by the American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH, 2008)

<sup>C</sup> OEL data: American Industrial Hygiene Association (AIHA) for benzyl alcohol and N-methyl-2-pyrrolidone (AIHA, 2007); MAK (Maximale Arbeitsplatz-Konzentration, Germany) for ethylene glycol, 1-methoxy-2-propanol acetate, 2-(2-butoxyethoxy)-ethanol and d-limonene (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2008), Canada (Québec) for 2-pentanone and 2-butanone (Gouvernement du Québec, 18 July 2001) ; Canada (Ontario) for propylene glycol (Government of Ontario, 2008) and the Netherlands for ethyl lactate and dimethylsulfoxide (SER, 2008)

<sup>D</sup> Vapour Hazard Ratio

<sup>E</sup> SUBstitution Factor

<sup>F</sup> The SUBFAC index, even though formally in m/s, is reported by Olsen et al. without units, having no physicochemical signification but being used solely on a comparative basis (Olsen et al., 1992)

<sup>G</sup> Måleteknisk Arbejdshygiejnisk Luftbehov

<sup>H</sup> No SUBFAC index could be calculated for Exxsol DSP 115/145 and Shellsol D60 as these solvents are not included in the SUBTEC database

**Table 2. Values of VHR<sub>mi</sub>, VHR<sub>mc</sub>, SUBFAC<sub>m</sub> and MAL<sub>m</sub> indices for 50 solvent-based mixtures**

Mixtures	Solvents (molar fractions)	VHR <sub>mi</sub> <sup>A</sup>	VHR <sub>mc</sub> <sup>B</sup>	SUBFAC <sub>m</sub> <sup>C</sup>	MAL <sub>m</sub> <sup>E</sup>	VHR <sub>mc</sub> / VHR <sub>mi</sub>
		Unitless	Unitless	- <sup>D</sup>	m <sup>3</sup> /L	Unitless
1	Toluene (0.34), Methanol (0.66)	1,190	2,300	868	8,580	1.9
2	Toluene (0.35), Methanol (0.55), 2-Butanone (0.08), Butyl acetate (0.03)	1,300	2,210	836	8,330	1.7
3	Toluene (0.39), 2-Propanol (0.61)	911	1,600	504	5,240	1.8
4	Toluene (0.32), Methanol (0.45), Acetone (0.15), 2-Butanone (0.08)	1,250	1,990	792	6,680	1.6
5	Toluene (0.27), Methanol (0.7), 2-Butanone (0.03)	1,160	2,230	847	7,900	1.9
6	Toluene (0.33), Methanol (0.47), 2-Butanone (0.21)	1,510	2,270	850	8,580	1.5
7	Toluene (0.3), 2-Butanone (0.29), Methanol (0.28), Ethyl acetate (0.06), 1-Methoxy-2-propanol acetate (0.03), 1-Butanol (0.05)	1,530	2,020	761	8,440	1.3
8	Toluene (0.34), 2-Butanone (0.33), Ethyl acetate (0.04), Butyl acetate (0.03), 2-Propanol (0.07), m-Xylene (0.04), Methanol (0.12), 2-Butoxyethanol (0.03)	1,560	1,880	675	8,820	1.2
9	Toluene (0.22), Methanol (0.64), Ethanol (0.03), Isobutyl acetate (0.01), 2-Propanol (0.03), Ethyl acetate (0.02), 2-Butanone (0.02), Acetone (0.03)	1,040	1,950	750	6,440	1.9
10	Toluene (0.32), m-Xylene (0.28), Butyl acetate (0.17), Ethylbenzene (0.09), 2-Butanone (0.14)	992	1,020	312	5,290	1.0
11	Toluene (0.23), m-Xylene (0.2), Butyl acetate (0.18), 2-butanone (0.3), Dichloromethane (0.09)	2,220	1,940	666	5,990	0.87
12	n-Hexane (0.91), Ethanol (0.09)	3,670	3,900	1,410	5,080	1.1
13	m-Xylene (0.8), Ethylbenzene (0.2)	118	119	31.6	2,000	1.0
14	m-Xylene (0.63), Ethylbenzene (0.13), 1-Methoxy-2-propanol (0.15), Butyl acetate (0.09)	119	103	56.3	2,000	0.87
15	m-Xylene (0.51), Butyl acetate (0.17), 2-Butoxyethanol (0.14), 1-Butanol (0.1), Ethylbenzene (0.07)	137	209	57.0	2,840	1.5
16	m-Xylene (0.45), n-hexane (0.34), Toluene (0.21)	1,810	2,050	651	4,760	1.1
17	m-Xylene (0.37), 2-Butanone (0.55), Ethylbenzene (0.08)	1,370	1,520	508	4,660	1.1
18	Ethyl acetate (0.5), Acetone (0.38), 2-Propanol (0.12)	420	470	187	946	1.1
19	Diethyl ether (0.94), Methanol (0.06)	1,710	1,850	1,790	882	1.1
20	Tetrahydrofuran (0.81), Propylene glycol (0.19)	3,450	3,970	1,600	6,910	1.2
21	2-Butanone (0.9), Acetone (0.06), Toluene (0.04)	2,270	2,290	848	7,690	1.0
22	2-Butanone (0.45), Toluene (0.35), Ethyl acetate (0.14), Tetrahydrofuran (0.06)	2,030	2,150	744	8,460	1.1
23	2-Butanone (0.37), Ethyl acetate (0.3), Toluene (0.14), 1-Methoxy-2-propanol acetate (0.1), m-Xylene (0.08)	1,270	1,280	438	5,180	1.0
24	Ethanol (0.72), Methanol (0.21), Acetone (0.08)	280	346	152	1,040	1.2
25	Ethanol (0.92), Methanol (0.07), Ethyl acetate (0.01)	133	148	62.7	616	1.1
26	Ethanol (0.89), 2-Propanol (0.08), Ethyl acetate (0.03)	102	123	44.3	633	1.2
27	2-Propanol (0.83), 1-Butanol (0.17)	326	326	109	3,930	1.0
28	2-Propanol (0.84), Propylene glycol (0.16)	251	254	86.5	1,290	1.0
29	2-Propanol (0.63), Ethanol (0.29), Methanol (0.08)	278	290	111	326	1.0
30	Acetone (0.95), 2-Propanol (0.05)	592	609	285	965	1.0

Mixtures	Solvents (molar fractions)	VHR <sub>mi</sub> <sup>A</sup> Unitless	VHR <sub>mc</sub> <sup>B</sup> Unitless	SUBFAC <sub>m</sub> <sup>C</sup> - <sup>D</sup>	MAL <sub>m</sub> <sup>E</sup> m <sup>3</sup> /L	VHR <sub>mc</sub> / VHR <sub>mi</sub> Unitless
31	Acetone (0.94), 1-Methoxy-2-propanol acetate (0.06)	580	580	266	1,310	1.0
32	Acetone (0.51), 2-Propanol (0.49)	456	555	235	1,270	1.2
33	Acetone (0.62), n-Hexane (0.27), 2-Propanol (0.11)	1,500	3,200	1,380	2,760	2.1
34	Trichloroethylene (0.56), Perchloroethylene (0.44)	5,510	5,520	1,860	25,400	1.0
35	Dichloromethane (0.78), Perchloroethylene (0.22)	9,140	9,030	5,830	10,700	0.99
36	Dichloromethane (0.36), Methanol (0.64)	4,660	8,540	5,580	7,110	1.8
37	Perchloroethylene (0.82), Dichloromethane (0.18)	2,860	2,650	1,820	12,900	0.93
38	Perchloroethylene (0.87), 1-Bromopropane (0.13)	2,740	2,970	1,011	16,500	1.1
39	Perchloroethylene (0.67), Dichloromethane (0.33)	4,430	4,120	2,830	12,900	0.93
40	Perchloroethylene (0.58), Dichloromethane (0.3), Acetone (0.11)	4,070	3,640	2,400	12,200	0.89
41	Perchloroethylene (0.33), Toluene (0.36), 2-Butanone (0.31)	1,740	1,580	515	9,300	0.91
42	1,1,1-Trichloroethane (0.56), Toluene (0.31), Dichloromethane (0.13)	2,330	2,160	880	5,520	0.93
43	1-Bromopropane (0.9), 2-Propanol (0.1)	13,200	14,100	6,290	33,200	1.1
44	N-Methyl-2-pyrrolidone (0.5), Ethanol (0.5)	61.7	36.1	12.0	6,030	0.59
45	N-Methyl-2-pyrrolidone (0.72), 1-(2-Methoxymethylethoxy)-propanol (0.28)	34.2	25.4	13.0	4,590	0.74
46	N-Methyl-2-pyrrolidone (0.45), m-Xylene (0.18), Ethanol (0.37)	68.9	99.8	26.6	5,400	1.4
47	Dimethylsulfoxide (0.84), N-Methyl-2-pyrrolidone (0.16)	20.7	56.8	68.6	3,180	2.7
48	Dimethylsulfoxide (0.38), Methanol (0.62)	524	434	194	3,100	0.83
49	1-(2-Methoxymethylethoxy)-propanol (0.35), N-Methyl-2-pyrrolidone (0.29), 1-Methoxy-2-propanol (0.32), d-Limonene (0.04)	72.9	59.4	25.9	3,000	0.81
50	1-Methoxy-2-propanol acetate (0.6), Toluene (0.4)	831	796	144	4,850	0.96

<sup>A</sup> Vapour Hazard Ratio for mixtures, ideal

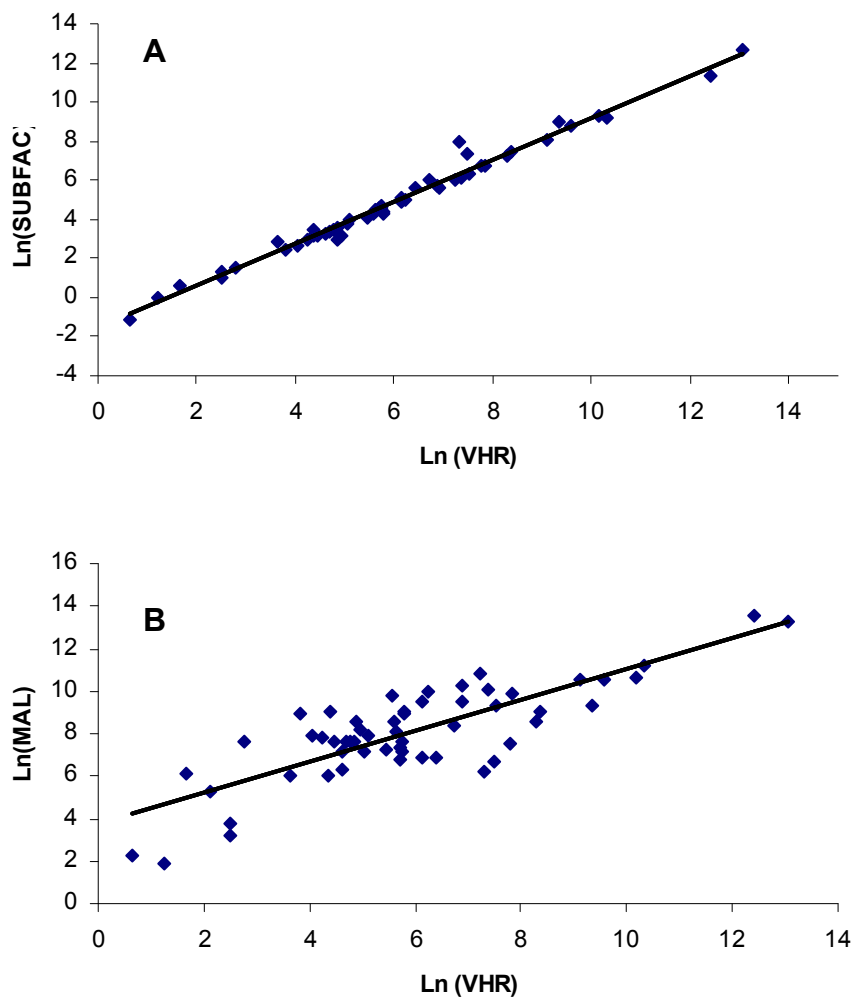
<sup>B</sup> Vapour Hazard Ratio for mixtures, corrected

<sup>C</sup> SUBstitution Factor for mixtures

<sup>D</sup> The SUBFAC index, even though formally in m/s, is reported by Olsen et al. without units, having no physicochemical signification but being used solely on a comparative basis (Olsen et al., 1992).

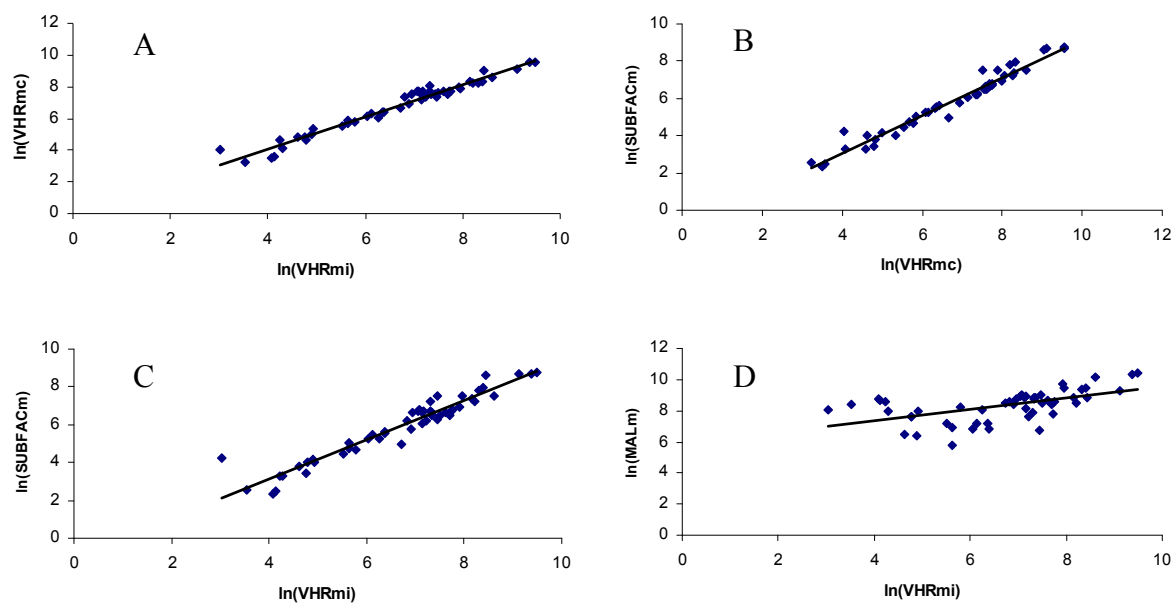
<sup>E</sup> Måleteknisk Arbejdshygiejnisk Luftbehov for mixtures

**Figure 1. Correlations between VHR and SUBFAC indices (A) and VHR and MAL indices (B)\***



\* Because of the logarithmic transformation we have assigned a “k” coefficient of 0.01 in lieu of 0 for solvents with  $\text{ER}_{\text{but}}$  lower than 0.01 for the calculation of the MAL index

**Figure 2. Correlations between VHRmi and VHRmc indices (A), VHRmc and SUBFACm indices (B), VHRmi and SUBFACm indices (C) and VHRmi and MALm indices (D) for 50 solvent-based mixtures.**





### 3.7 References

ACGIH (2007) Documentation of the TLVs and BEIs with Other Worldwide Occupational Exposure Values. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2007 CD-ROM, Cincinnati, OH.

ACGIH (2008) TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup> Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, OH.

AIHA (2007) Emergency Response Planning Guidelines and Workplace Environmental Exposure Level Handbook. American Industrial Hygiene Association, Fairfax, VA

Arbeidstilsynet (2005) Beregning av korrigert yrkeshygienisk luftbehov (YL-tall). Norwegian Labour Inspection Authority, Oslo.

Barrow GM (1979) Physical chemistry, Fourth Edition. McGraw-Hill, New-York. ISBN 0 07 003825 2.

Brouwer DH, De Pater NA, Zomer C, Lurvink MW, Van Hemmen JJ (2005) An Experimental Study to Investigate the Feasibility to Classify Paints According to Neurotoxicological Risks: Occupational Air Requirement (OAR) and Indoor Use of Alkyd Paints. *Ann Occup Hyg*; 49: 443-451.

CCOHS (2008) Canadian Centre for Occupational Health and Safety. Hamilton, ON.

Available from: <http://ccinfoweb.ccohs.ca/msds/search.html>, accessed on 2008/01/25.

Creely KS, Cowie H, Van Tongeren M, Kromhout H, Tickner J, Cherrie JW (2007) Trends in Inhalation Exposure-A Review of the Data in the Published Scientific Literature. *Ann Occup Hyg*; 51: 665-678.

Deutsche Forschungsgemeinschaft (2008) List of MAK and BAT Values 2008 - Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area - Report No. 44. Wiley-VCH, Weinheim.

DWES (1993) Executive Order No. 301 of 13 May 1993 on the Determination of Code Numbers. Copenhagen. Available from: <http://www.at.dk/graphics/at/engelsk-pdf/bekendtgoerelser/301-kodenumre.pdf>, accessed on 2008/12/18.

Esso (2005a) Material Safety Data Sheet Number 15853 : Varsol Solvent. Esso Imperial Oil, Toronto, ON.

Esso (2005b) Material Safety Data Sheet Number 19526 : Solvesso 150 ULN Solvent. Calgary, AB.

Esso (2006) Material Safety Data Sheet Number 14237 : Exxsol DSP 115/145 Naphta. Calgary, AB.

European Union (2004) Directive 2004/37/EC of the European Parliament and of the Council of 29 April 2004 on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens or mutagens at work. Official Journal of the European Union; 47(L158):50-76.

Fredenslund A, Gmehling J, Rasmussen P (1977) Vapor-liquid equilibria using UNIFAC, a group-contribution method. Elsevier, Amsterdam. ISBN 0 444 41621 3.

Goldschmidt G (1993) An Analytical Approach for Reducing Workplace Health Hazards through Substitution. Am Ind Hyg Assoc J; 54: 36-43.

Gouvernement du Québec (18 July 2001) Regulation respecting occupational health and safety. Gazette officielle du Québec, Part 2; 133: 3888-3994.

Government of Canada (2008) Canada Occupational Health and Safety Regulations (SOR/86-304), art. 10.16. Department of Justice, Ottawa, ON.

Government of Ontario (2008) Occupational Health and Safety Act, Loi sur la santé et la sécurité au travail, R.R.O. 1990, Regulation 833, Control of Exposure to Biological or Chemical Agents. Government of Ontario, Toronto, ON.

Grain CF (1990) Activity coefficient - Chapter 11. In: Handbook of chemical property estimation methods, pp. 11.11-11.53. Lyman W, Reehl W, Rosenblatt D, editors. American chemical society, Washington, DC. ISBN 0 8412 1761 0.

Hansen MK (1999) Substitution of Organic Solvents in Denmark. In: Substitution of Organic Solvents from the view of Occupational Safety and Health: Information-Needs in EU Member States and Industries pp. 30-35. L. Lißner, editor. Kooperationsstelle Hamburg in co-operation with the Hans-Böckler-Stiftung, Hamburg.

Huntsman (1999) JEFFSOL® Alkalene Carbonates Comparative Solvents Data. Huntsman Corporation, Houston, TX.

Krop H, van Broekhuizen P, van Broekhuizen F (2007) The AWARE code: Adequate Warning and Air Requirement. A code for risk assessment of, and hazard communication on products containing volatile organic compounds. IVAM, research and consultancy on sustainability, Amsterdam.

Lavoué J, Bégin D, Gérin M (2003) Technical, occupational health and environmental aspects of metal degreasing with aqueous cleaners. *Ann Occup Hyg*; 47: 441-459.

Lennert A, Nielsen F, Breum NO (1997) Evaluation of evaporation and concentration distribution models-a test chamber study. *Ann Occup Hyg*; 41: 625-641.

Lundberg I, Hogstedt C, Lidén C, Nise G (2005) Organic Solvents and Related Compounds. In: Textbook of Clinical Occupational and Environmental Medicine, pp. 991-1009. Rosenstock L, Cullen MR, Brodtkin CA, Redlich CA, editors. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA.

NCMS (2008) SOLV-DB. National Center for Manufacturing Sciences. Ann Arbor, MI.

NLM (2008) Hazardous Substances Data Bank (HSDB). U.S. National Library of Medicine (NLM). Toxicology Data Network (TOXNET®), Bethesda, MD. Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>, accessed on 2008/02/01.

Olsen E (1998) The SUBTEC software package : a tool for risk assessment and risk reduction by substitution. *Occupational hygiene*; 4: 333-353.

Olsen E, Olsen I, Wallström E, Rasmussen D (1992) On the Substitution of Chemicals - Use of the Subfac-Index for Volatile Substances. *Ann Occup Hyg*; 36: 637-652.

Perkins JL (2008) Qualitative surveying - the walkthrough. In: *Modern Industrial Hygiene. Volume I: Recognition and Evaluation of Chemical Agents*, 2nd Edition, pp. 335-356. ACGIH, Cincinnati, OH. ISBN 978 1 882417 75 9.

Popendorf W (1984) Vapor Pressure and Solvent Vapor Hazards. *Am Ind Hyg Assoc J*; 45: 719-726.

Popendorf W (2006a) Source Control Via Substitution. In: *Industrial hygiene control of airborne chemical hazards*, pp. 185-213. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL. ISBN 0 8493 9528 3.

Popendorf W (2006b) Vapor Generation and Behavior. In: Industrial hygiene control of airborne chemical hazards, pp. 109-140. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL. ISBN 0 8493 9528 3.

Popendorf W (2006c) Vapor Pressure in Mixtures. In: Industrial hygiene control of airborne chemical hazards, pp. 141-171. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL. ISBN 0 8493 9528 3.

Randhol P, Engelién HK (2000)  $\text{XLUNIFAC}$  version 1.0. Norwegian University of Science and Technology, Trondheim. Available from: <http://www.pvv.org/~randhol/xlunifac/>, accessed on 2008/12/10.

République Française (12 mars 2008) Code du travail, Partie réglementaire, Annexe au décret no 2008-244 du 7 mars 2008. Journal officiel de la République Française, Annexe au no 61: 37003-37461. [In French].

Riddick JA, Bunger WB, Sakano TK (1986) Organic Solvents. Physical properties and Methods of Purification. Fourth Edition. Techniques of chemistry, Volume II. Wiley Interscience, New York. ISBN 0471084670.

SER (2008) Dutch OEL Databank. Subcommissie MAC-waarden. Den Haag. Available from: [http://www.ser.nl/en/oel\\_database.aspx](http://www.ser.nl/en/oel_database.aspx), accessed on 2008/11/26.

Shell (2005) Material Safety Data Sheet Number Q3522 : Shellsol D60. Shell Chemicals, Lemont, IL.

Smith PA (2008) Toxicology of Organic Solvents. In: Toxicology Principles for the Industrial Hygienist, pp. 187-208. Luttrell WE, Jederberg WW, Still KR, editors. American Industrial Hygiene Association, Fairfax, VA.

SPSS (2008) Version 16.0.2. SPSS Inc., Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL.

Thorpe B, Rossi M (2007) Require safer substitutes and solutions: making the substitution principle the cornerstone of sustainable chemical policies. *New solutions*; 17: 177-192.

Triolet J (2005) Panorama de l'utilisation des solvants en France fin 2004. *Hygiène et sécurité du travail - Cahiers de notes documentaires*; 199: 65-97. [In French].

Wallstrøm E (2004) EnPro ApS, Copenhagen, Email to D. Bégin, 2004/08/06.

Wallstrøm E, Olsen E (1991) SUBTEC Version UK 1.0. Developed by EnPro ApS and the National Institute of Occupational Health for the Environmental Protection Agency under the Clean Technology Programme, Copenhagen.

Wesenbeeck I, Driver J, Ross J (2008) Relationship Between the Evaporation Rate and Vapor Pressure of Moderately and Highly Volatile Chemicals. *Bull Environ Contam Toxicol*; 80: 315-318.

**CHAPITRE IV : SUBSTITUTION DES SOLVANTS :  
ANALYSE DES INDICES GLOBAUX DE  
HIÉRARCHISATION DES DANGERS**



Article soumis à « Journal of Occupational and Environmental Hygiene »

**Solvent substitution: An analysis of comprehensive hazard screening indices**

**Debia, M., Bégin, D., Gérin, M.\***

**Département de santé environnementale et santé au travail**

**Université de Montréal**

**P.O. Box 6128, Main Station**

**Montréal (QC) Canada H3C 3J7**

**Keywords: solvent, substitution, VHR, IRCHS, P2OASys, PARIS II, hazard screening indices**

**\* Author to whom correspondence should be addressed.**

## 4.1 Abstract

The air index ( $\psi_i^{air}$ ) of the PARIS II software (Environmental Protection Agency), the Indiana Relative Chemical Hazard Score (IRCHS) and the Final Hazard Score (FHS) used in the P2OASys system (Toxics Use Reduction Institute) are three comprehensive hazard screening indices which can be used in solvent substitution. The overall objective of this study was to evaluate these indices using a list of 67 commonly used or recommended solvents.  $\psi_i^{air}$ , IRCHS and FHS were calculated considering 9, 13 and 33 parameters, respectively, that summarized health and safety hazards, and environmental impacts. Correlation and sensitivity analyses were performed. The Vapour Hazard Ratio (VHR) was used as a reference point. Two good correlations were found: between VHR and  $\psi_i^{air}$  ( $\rho=0.84$ ) and between IRCHS and FHS ( $\rho=0.81$ ). Values of Sensitivity Ratios (SRs) above 0.2 are found in  $\psi_i^{air}$  (4 of 9 parameters) and IRCHS (3 of 13 parameters) but not in FHS. Overall, the three indices exhibited important differences in the way that they integrated key substitution factors such as volatility, occupational exposure limit, skin exposure, flammability, carcinogenicity, photochemical oxidation potential, atmospheric global effects and environmental terrestrial and aquatic effects. These differences can result in different choices of alternatives between indices, including the VHR. IRCHS and FHS are the most comprehensive indices but are very tedious and complex to use, and lack sensitivity to several solvent specific parameters. The index  $\psi_i^{air}$  is simpler to calculate but does not cover some parameters important to solvents. In conclusion, there is presently no suitably comprehensive tool available for the substitution of solvents. A two-tier approach for the selection of solvents is recommended in order to avoid errors, which could be made using only a global index or the consideration of the simple VHR. As a first tier, one would

eliminate solvent candidates having crucial impacts. As a second tier, other parameters would be listed, with emphasis on the VHR.

## 4.2 Introduction

In occupational hygiene, substitution implies a comparison of products to choose the best replacement option. In the case of solvents, overexposure potential indices (OPIs) may be used to compare risks by inhalation<sup>(1-7)</sup>. These indices are based on the ratio between a measure of a substance's volatility and its 8-h occupational exposure limit (OEL). Among OPIs, the Vapor Hazard Ratio (VHR) has been recommended as a simple and easily available option to compare pure solvents and mixtures<sup>(8)</sup>. In the case of a pure solvent, it is defined as the ratio of the saturated vapor concentration of the substance to its 8-h OEL (Equation 1). The VHR is unitless and the lower the index the better the solvent.

$$VHR = \frac{C_{sat}}{OEL} = \frac{\frac{P_{vap}}{P_{atm}} \times 10^6}{OEL} \quad (1)$$

where  $C_{sat}$  is the saturated vapor concentration in ppm,  $P_{vap}$  is the vapor pressure,  $P_{atm}$  is the atmospheric pressure and  $OEL$  is the 8-h OEL in ppm.

The potential risk related to skin exposure should also be taken into account when comparing solvents. This route of exposure is more important to consider today because skin contact and percutaneous absorption are increased by the use of alternative solvents with low volatility<sup>(9, 10)</sup>. Safety considerations should also be accounted for when choosing a suitable alternative solvent, notably through the flash point which characterizes the flammable hazard<sup>(11, 12)</sup>. In addition to issues of occupational risk, a comprehensive approach to substitution implies that environmental factors are taken into account i.e. local air pollution including photochemical smog production, global effects including ozone

depletion and global warming, and ecotoxicological effects including terrestrial and aquatic toxicity<sup>(12, 13)</sup>. Because of the potentially complex nature of the process<sup>(14, 15)</sup>, several comprehensive hazard screening tools and systems have been developed for comparing alternatives<sup>(16-18)</sup>. Some of these tools provide simple numerical indices to summarize health hazards, safety hazards and/or environmental impacts of chemicals. While the majority of these indices were developed for pollution prevention, a few of them have been applied to solvent substitution in the workplace.

The air index ( $\psi_i^{air}$ ) of the Program for Assisting the Replacement of Industrial Solvents (PARIS II)<sup>(19)</sup> is a solvent-specific comparative index which considers environmental and ecotoxicological parameters, in addition to occupational health risk by inhalation. Li et al.<sup>(20)</sup> presented several theoretical cases of solvent substitution and showed that  $\psi_i^{air}$  values were reduced following the replacements. Two other comprehensive hazard screening indices are the Indiana Relative Chemical Hazard Score (IRCHS)<sup>(21)</sup> and the Final Hazard Score (FHS) used in the Pollution Prevention Options Analysis System (P2OASys)<sup>(22)</sup> which take into account health, safety and environmental parameters. Whaley and Barrett have tested the capacity of IRCHS to measure progress in pollution prevention for 17 substitutions in four manufacturing sectors<sup>(23)</sup>. For 15 of the 17 case studies, IRCHS decreased following substitution. Armenti and Moure-Eraso have shown that the use of the FHS is well suited for the comparison of chemicals such as in the case of the replacement of 1,1,1-trichloroethane by a terpene-based solvent<sup>(22)</sup>.

Little has been published on the practical use of these indices for occupational hygiene purposes and no comparative evaluation has been performed to guide hygienists in

choosing the right tool to carry out solvent substitution. The purpose of this study was to evaluate the three indices by comparing them using a list of commonly used or recommended solvents.

## 4.3 Background

### 4.3.1 PARIS II

The PARIS II software was developed by the United States Environmental Protection Agency (U.S.EPA) to help find alternative solvents that are as effective as current solvents but have better environmental properties <sup>(19)</sup>. PARIS II can search for single-chemical replacements and design solvent mixtures which meet criteria assigned by the user. To reduce the current impact of solvents, the software compares the different options in terms of their potential environmental impacts using an air index ( $\psi_i^{air}$ ) <sup>(19, 23, 24)</sup>.  $\psi_i^{air}$  is obtained from an environmental index ( $\psi_i^{env}$ ) by taking into account the tendency of the chemical to vaporize :

$$\psi_i^{air} = \frac{P_i \times \psi_i^{env}}{P} \quad (2)$$

where  $\psi_i^{air}$  is the air index,  $\psi_i^{env}$  is the environmental index,  $P_i$  is the vapor pressure of substance  $i$ ,  $P$  is the pressure at which the solvent is being used.

*Calculation of  $\psi_i^{env}$  index is based on the Waste Reduction (WAR) algorithm <sup>(13, 25)</sup>. The index is the sum of eight normalized impact scores ( $\bar{\psi}_{ij}$ ) (Equation 3): human toxicity potential by ingestion (HTPI), human toxicity potential by dermal/inhalation exposure (HTPE), aquatic toxicity potential (ATP), terrestrial toxicity potential (TTP), photochemical oxidation potential (PCOP), acidification potential (AP), ozone depletion potential (ODP), and global warming potential (GWP).*

$$\psi_i^{env} = \sum_{j=1}^8 \alpha_j \bar{\psi}_{ij} \quad (3)$$

Where  $\psi_i^{env}$  is the environmental index,  $\bar{\psi}_{ij}$  is the normalized impact score of chemical  $i$  for impact category  $j$ , and  $\alpha_j$  is a weighting factor designed to express the relative importance of each impact category as judged by the user. The normalized impact score  $\bar{\psi}_{ij}$  is calculated as follows:

$$\bar{\psi}_{ij} = \frac{(score)_{ij}}{\langle (score)_{ij} \rangle_j} \quad (4)$$

where  $(score)_{ij}$  is the score of the chemical  $i$  for impact category  $j$  and  $\langle (score)_{ij} \rangle_j$  is the arithmetic average over the 1600 substances in the WAR database for  $(score)_{ij}$  in impact category  $j$ . The normalization ensures that values from the eight different categories will have an average equivalent score <sup>(25)</sup>.

HTPI and TTP scores are based on the rodent oral lethal dose ( $LD_{50}$ ). HTPE and ATP scores are calculated using the 8-h OEL and the fish lethal concentration ( $LC_{50}$ ), respectively. The four scores (HTPI, TTP, HTPE and ATP) are calculated as follows:

$$(score)_{i,HTPI} = (score)_{i,TTP} = \frac{1}{LD_{50}} \quad (5)$$

$$(score)_{i,HTPE} = \frac{1}{8h - OEL} \quad (6)$$

$$(score)_{i,ATP} = \frac{1}{LC_{50}} \quad (7)$$

The atmospheric impact categories (PCOP, AP, ODP and GWP) are based, in part, on the work of Heijungs et al. <sup>(26)</sup>. Only a portion of chemicals have values for these four categories <sup>(25)</sup>. The PARIS II software is presently unavailable, its commercialisation



having been stopped a few years ago, awaiting another marketing agreement <sup>(27)</sup>. However, the  $\psi_i^{air}$  index can be calculated following the method of Young and Cabezas <sup>(25)</sup>.

### 4.3.2 IRCHS

IRCHS was developed by the Indiana Clean Manufacturing Technology Institute (CMTI) of Purdue University to evaluate impacts of chemicals on workers and the environment <sup>(20)</sup>. IRCHS is also called the Purdue score <sup>(23, 28)</sup>. Whaley and Barrett recommend using the Purdue score to help in implementing pollution prevention by assisting in the selection of safer substitute chemicals <sup>(23)</sup>. No electronic resource is available to calculate this index.

A score (IRCHS), between 0 and 100, is calculated based on an environmental hazard value ( $HV_{env}$ ) and a worker hazard value ( $HV_{wrk}$ ) (Equation 8). The two values are normalized to a maximum of 100.  $HV_{env}$  includes hazards to water ( $HV_{water}$ ), air ( $HV_{air}$ ), land ( $HV_{land}$ ) and stratospheric ozone ( $HV_{ozone}$ ) (Equation 9).  $HV_{air}$ ,  $HV_{land}$  and  $HV_{ozone}$  are based on various U.S. regulations, and  $HV_{water}$  is based on the Chemical Hazard Evaluation for Management Strategies (CHEMS-1) index <sup>(29)</sup>.  $HV_{wrk}$  takes into account health ( $HV_{health}$ ), exposure ( $HV_{exp}$ ) and safety ( $HV_{safety}$ ) hazard values (Equation 10).  $HV_{health}$  is the sum of the chronic hazard value (which is the more stringent of the toxic hazard value ( $HV_{tox}$ ) (8-h OEL) or the carcinogenic value ( $HV_{ca}$ ) (USEPA or American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) ratings)) and the acute hazard value ( $HV_{STEL}$ ) (existence of a short term exposure limit (STEL)).  $HV_{exp}$  is the sum of the vapor pressure ( $HV_{vp}$ ), the oral ( $HV_{oral}$ ), the skin ( $HV_{skin}$ ) and the dust/mist ( $HV_{dm}$ ) hazard values.  $HV_{safety}$  is the sum of the flammability ( $HV_{flam}$ ), reactivity ( $HV_{react}$ ) and corrosivity ( $HV_{cor}$ ) hazard values according to regulations. The maximum value of each parameter is presented in brackets in Equations

8, 9 and 10. The hazard values of parameters are determined using scoring tables or several regulations <sup>(21)</sup>.

$$IRCHS = \frac{(HV_{env} + HV_{wrk})}{2} \quad (8)$$

(100)      (100)      (100)

$$HV_{env} = \frac{(HV_{water} + HV_{air} + HV_{land} + HV_{ozone})}{3.5} \quad (9)$$

(100)      (100)      (100)      (50)

$$HV_{wrk} = 1.15 \times \left\{ \begin{array}{l} \left[ (\max(HV_{tox} \text{ or } HV_{ca}) + HV_{STEL}) \times (HV_{vp} + HV_{oral} + HV_{skin} + HV_{dm}) \right] \\ \quad (5) \quad (5) \quad (0.5) \quad (5) \quad (1) \quad (0.5) \quad (5) \\ + 2 \times (HV_{flam} + HV_{react} + HV_{cor}) \\ \quad (4) \quad (4) \quad (4) \end{array} \right\} \quad (10)$$

### 4.3.3 P2OASys

P2OASys was developed by the Toxics Use Reduction Institute (TURI) at the University of Massachusetts (Lowell) to help companies assess the potential environmental, worker and public health impacts of alternative technologies or chemicals <sup>(22)</sup>. P2OASys is available as a spreadsheet file where the user enters quantitative or qualitative data for 61 criteria divided into 11 categories: acute human effects, chronic human effects, physical hazards, aquatic hazards, persistence/bioaccumulation, atmospheric hazard, disposal hazard, chemical hazard, energy & resource use, product hazard and exposure potential. A sub-score ( $SS_{ij}$ ) (2 to 10) is attributed by P2OASys for each criterion  $j$  of category  $i$  and a score ( $S_i$ ) (2 to 10) is calculated for each category  $i$  as the average between the two highest sub-scores ( $SS_{ij}$ ) within this category. The FHS (up to 110) is calculated by summing the 11 scores (Equation 11).

$$FHS = \sum_{i=1}^{11} S_i \quad (11)$$

A second index, the weighted global score, may also be calculated by introducing information about the reliability of the information for each criterion and using weighting factors to take into account the relative importance of the 11 categories.

Chemicals can be compared in a side-by-side manner, a lower score representing a lower hazard <sup>(16, 22, 30)</sup>. The tool, the manual and one example of the use of P2OASys are available on the TURI Website <sup>(31)</sup>.

## 4.4 Methods

### 4.4.1 Solvent selection

Sixty-seven pure solvents were selected to compare indices, including: 1) traditional solvents (e.g. trichloroethylene, acetone, n-hexane) based on a survey of the solvents most used in France in 2004 <sup>(32)</sup>, and 2) recently introduced or re-introduced solvents (e.g. d-limonene, HFE-7100, dimethylsulfoxide). Four solvents included in the French survey were petroleum cuts: white-spirit / Stoddard solvent, special-boiling-point spirit, naphthas, and aromatic hydrocarbons. One solvent representative of each of these four classes was selected from commercial products for the present study: Varsol Solvent <sup>(33)</sup>, Exxsol DSP 115/145 <sup>(34)</sup>, Shellsol D60, <sup>(35)</sup> and Solvesso 150 ULN <sup>(36)</sup>.

### 4.4.2 Index calculations

Since VHR is the index commonly recommended in solvent substitution, it is also presented in this study, together with the three tools being evaluated. VHR calculations require only the vapor pressure at 25 °C and the 8-h OEL of the substance. Vapor pressures were easily available in several solvent databases, or were exceptionally taken from material safety data sheets. OEL data were taken from values published by the ACGIH using the 8-h time-weighted average (TWA) concentration <sup>(37)</sup>. For substances not listed in the ACGIH book, other regulatory or recommended limits were considered based on: 1) the worldwide values published by the ACGIH <sup>(38)</sup> (American Industrial Hygiene Association (AIHA) for benzyl alcohol and N-methyl-2-pyrrolidone <sup>(39)</sup>; MAK (Maximale Arbeitsplatz-Konzentration) for ethylene glycol, 1-methoxy-2-propyl acetate, 2-(2-butoxyethoxy)-ethanol, d-limonene and 2-methoxy-1-propanol <sup>(40)</sup>; Canada (Ontario) for propylene glycol

<sup>(41)</sup>; Sweden for dimethyl adipate, dimethyl succinate and dimethyl glutarate <sup>(42)</sup>; the Netherlands for ethyl lactate and dimethylsulfoxide <sup>(43)</sup>; and, 2) recommendations of suppliers (Dow Corning (decamethyltetrasiloxane, octamethyltrisiloxane and decamethylcyclopentasiloxane) <sup>(44-46)</sup>, MANA (1-chloro-4-(trifluoromethyl)benzene) <sup>(47)</sup>; Dupont (1,1,1,2,3,4,4,5,5,5-decafluoropentane (HFC43-10mee)) <sup>(48)</sup>, 3M (HFE-7100) <sup>(49)</sup> and Zeon (1,1,2,2,3,3,4-heptafluorocyclopentane) <sup>(50)</sup>. For 2-butanone and 2-pentanone present in the ACGIH list, the more stringent OELs of the Québec legislation were retained <sup>(51)</sup>. The same OELs were used for calculating the four indices.

Table I presents the parameters used in the  $\psi_i^{air}$ , IRCHS and FHS index calculations for the present study. Because the PARIS II software is not presently available, we have calculated  $\psi_i^{air}$  following the methodology of Young and Cabezas <sup>(25)</sup>. Environmental impact scores (PCOP, AP, ODP and GWP) were calculated using the WAR algorithm software <sup>(52)</sup>. Toxicological (HTPE and HTPI) and ecotoxicological (ATP and TTP) impact scores were calculated for each solvent using the 8-h OEL, the rodent oral LD<sub>50</sub> and the fish LC<sub>50</sub> (Equations 5, 6 and 7). Each impact score was normalized (Equation 4) based on our set of 67 solvents. Equal weight was assigned to each of the categories. Vapor pressures, used to calculate  $\psi_i^{air}$ , were the same as those used in the VHR calculation. The normal atmospheric pressure was used for P (Equation 2).

IRCHS indices were calculated following the methodology of Simpson <sup>(21)</sup>. All thirteen human health, safety, environment and exposure HVs are taken into account in the IRCHS calculations (Table I). In addition to 8-h OEL described previously, carcinogen ratings of U.S. EPA and ACGIH, and the 15-min OEL of ACGIH were used for the human health

dimension. The exposure dimension takes into account the vapor pressure at 25 °C, the ACGIH skin notation, the melting point and the boiling point. No oral absorption was considered for the 67 solvents because only lead is scored as an oral hazard <sup>(21)</sup>. The rating of the National Fire Protection Association (NFPA)<sup>(53)</sup> for flammability and reactivity and the rating of the U.S. Department of Transportation (DOT, 49CFR173.137) for reactivity were used in the safety dimension. Finally, the environmental dimension considers several U.S. regulations (e.g. “Hazardous Air Pollutants” according to section 112 of the Clean Air Act (CAA), “Extremely Hazardous Substance” according to the Emergency Planning and Community Right-to-Know Act (40CFR355, Appendix A), “High Risk Pollutant” (40CFR63.74), “Identification and listing of hazardous waste” (40CFR261.31, 40CFR261.32, 40CFR261.33), classes of substances for stratospheric Ozone Protection according to chapter VI of the CAA) to define hazard to air, land and stratospheric ozone. The aquatic hazard value is calculated through the CHEMS-1 index which considers nine parameters: 1) rodent oral LD<sub>50</sub>, 2) rodent inhalation LC<sub>50</sub>, 3) evidence of carcinogenicity based on the USEPA and International Agency for Research on Cancer (IARC) classifications, 4) other specific effects including evidence of mutagenicity, developmental effects, reproductive effects, other chronic effects and neurotoxicity, 5) fish LC<sub>50</sub>, 6) fish No Observed Effect Level (NOEL), 7) biological oxygen demand (BOD) half-life, 8) hydrolysis half-life; and, 9) aquatic bioconcentration factor (BCF). While the relative weight of each hazard value could, in theory, be assigned by the user, the equal weight scheme proposed by Whaley et al. <sup>(23, 28)</sup> and Simpson <sup>(21)</sup> (presented in Equations 8, 9 and 10) was used in the present study.

P2OASys compares current and alternative processes, not only alternative chemicals. Thus, it takes into account many parameters that are process-specific (e.g. noise generation, psychosocial hazard). In the present study, P2OASys was used as a solvent hazard comparison tool and only intrinsic solvent parameters were taken into account. In total, FHS was calculated using 33 parameters (table I) distributed in six hazard categories (acute human effects, chronic human effects, aquatic hazards, persistence/bioaccumulation, atmospheric hazards and chemical hazards). Some qualitative data are used in P2OASys for the acute and chronic human effects and chemical hazards. For atmospheric hazards, the lists of the Intergovernmental Panel on Climate Change <sup>(54)</sup> for greenhouse gases, the National Emission Standards for Hazardous Air Pollutants (40 CFR 63) and the classes of substances for stratospheric ozone protection according to chapter VI of the CAA (40CFR82) were used. Quantitative and qualitative data were entered into the spreadsheet for each solvent. Reliability and weighting factors were not used. Armenti and Moure-Eraso used the same FHS index, using six hazard categories, to compare replacement options <sup>(22)</sup>.

#### **4.4.3 Sources of data**

Physicochemical and toxicological data were determined using several databases: Hazardous Substances Data Bank (HSDB) <sup>(55)</sup>, SOLV-DB<sup>®</sup> <sup>(56)</sup>, Québec's toxicological databank <sup>(57)</sup>, reference books (e.g. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials <sup>(58)</sup>) and material safety data sheets. When a parameter was present in more than one system the same value was used. In the case of missing values in the above sources, the Estimation Program Interface Suite (EPI Suite) <sup>(59)</sup> and the "hierarchical clustering method" of the

Toxicity Estimation Software Tool (TEST) <sup>(60)</sup> were used to estimate  $K_{ow}$ , BCF, fish  $LC_{50}$  and rodent oral  $LD_{50}$ .

#### 4.4.4 Correlation analyses

Because index values were not normally or log-normally distributed, Spearman rank correlation coefficients were calculated between indices using the SPSS v.16.0 software <sup>(61)</sup>.

#### 4.4.5 Sensitivity analyses

Because of the relative complexity of the formulae and algorithms from which the three indices are derived, sensitivity analysis was used in order to identify which parameters are the driving forces within each index when applied to solvents <sup>(62)</sup>. A sensitivity ratio (SR) was calculated for each parameter of each index and for each solvent as follows. A fifty percent reduction was applied to each parameter ( $X_1$ ) in order to obtain a new value ( $X_2$ ). A new output index ( $Y_2$ ) was then calculated using  $X_2$ ,  $Y_1$  being the initial index without the variation. The resulting SR was:

$$SR = ((Y_2 - Y_1) / Y_1) / ((X_2 - X_1) / X_1) \quad (12)$$

An average SR was then calculated for each parameter over the 67 solvents.



## 4.5 Results

Values for the indices  $\psi_i^{air}$ , IRCHS and FHS and ranks for the 67 solvents are presented in Table II together with VHR values serving as reference points. The index  $\psi_i^{air}$  varied on a very large scale, similar to that of VHR (2.47 to 472,000 for VHR;  $7.76 \cdot 10^{-5}$  to 6.77 for  $\psi_i^{air}$ ), while IRCHS and FHS varied in a narrow range (3.28 to 43.3 for IRCHS, and 16 to 55 for FHS).

Spearman rank correlation coefficients between indices are presented in Table III. All correlations were statistically significant, and two good correlations were found: between VHR and  $\psi_i^{air}$ , and between IRCHS and FHS, correlation coefficients exceeding 0.8. The two lowest correlations were between  $\psi_i^{air}$  and FHS, and between VHR and FHS being less than 0.5. Differences higher than 20 ranks for individual substances were observed in all comparisons. However, while rank differences were moderate between VHR and  $\psi_i^{air}$ , never exceeding 30, and between IRCHS and FHS, exceeding 30 ranks just twice, they were somewhat more important between IRCHS and  $\psi_i^{air}$  and between IRCHS and VHR (exceeding 30 ranks 4 and 5 times respectively). Differences were more drastic between FHS and  $\psi_i^{air}$  and between FHS and VHR with excesses above 30 ranks occurring 10 and 13 times respectively.

Sensitivity ratios (averages over the 67 solvents) are presented in Table IV in order of decreasing importance for each parameter of the three indices. Overall, SR values above 0.2 were found in  $\psi_i^{air}$  (4 of 9 parameters) and IRCHS (3 of 13 parameters), but not in FHS. For  $\psi_i^{air}$  index, vapor pressure, HTPI, TTP and PCOP were the most influential parameters

with SR values above 0.2, while, at the other end SR values of GWP, ODP and AP variables were less than or equal to 0.01.  $HV_{vp}$  and  $HV_{tox}$  were the most sensitive variables of IRCHS with SR values of 0.45, 0.27, respectively, while SR values of  $HV_{ozone}$ ,  $HV_{react}$ ,  $HV_{STEL}$ ,  $HV_{ca}$ ,  $HV_{air}$  and  $HV_{skin}$  were lower than 0.1. With SR values of 0.11 and 0.10, respectively, bioconcentration and volatile organic compound (VOC) scores were the most sensitive categories for the FHS score. Among the 33 parameters used in the FHS calculations, 19 parameters had SR values equal or lower than 0.01.

## 4.6 Discussion

Substitution is a complex process which implies exposure, health, safety and environmental considerations in the solvent selection process. Using a database of 67 solvents, the performance of three comprehensive hazard screening indices ( $\psi_i^{air}$ , IRCHS and FHS) was explored, taking these considerations into account

### 4.6.1 Comparison between indices

While there is no gold standard with which to compare the three comprehensive indices, the VHR, which is often recommended in industrial hygiene, is used as a reference point in the present discussion. Because of their wide scope and different structures, it was expected that important differences would appear between the indices and with the VHR.

Values presented in Table II for the 67 solvents show indices spanning five orders of magnitude for VHR and  $\psi_i^{air}$ . This is to be expected on the basis of the presence of vapor pressure, with values varying from 2.9 to 91 860 Pa, as a multiplicative factor for both of these indices. The observed range was much narrower for IRCHS and FHS which had theoretical lower and upper bound values of 0 to 100, and 12 to 60, respectively in the present study. While VHR values for a similar set of solvents have been published by Debia et al. <sup>(8)</sup>, the present compilation is the first presenting values for  $\psi_i^{air}$ , IRCHS and FHS for solvents. It is important to emphasize that  $\psi_i^{air}$  results are specific to this set of solvents because of the normalization applied to the eight impact scores. CMTI presents a list of IRCHS scores for 1293 substances of which 50 are common with our list of 67 solvents <sup>(62)</sup>. For these 50 solvents, scores ranged from 7 to 48 and a rank correlation of 0.84 was

observed with our data set (results not shown). Given the differences in data sources for some parameters (e.g. OEL), these differences are considered minimal.

When examining correlation and rank differences between the various indices, a pattern emerged showing similarities between VHR and  $\psi_i^{air}$ , and between IRCHS and FHS. As emphasized above, VHR and  $\psi_i^{air}$  combine volatility with a hazard indicator which is  $1/OEL$  for VHR and  $\psi_i^{env}$  for  $\psi_i^{air}$ . Since there was only a moderate correlation between  $1/OEL$  and  $\psi_i^{env}$  for the 67 solvents (correlation coefficient of 0.53, result not shown), the multiplication of the two indices by the vapor pressure explains the good correlation calculated between VHR and  $\psi_i^{air}$ . Differences in ranks could, however, result in different substitution choices between individual solvents when using one or the other index. As a worse-case example, 1-chloro-4-(trifluoromethyl)benzene was rated much better (27 ranks) than ethanol using  $\psi_i^{air}$ , but worse (25 ranks) using VHR. This may be explained by the low environmental impact of 1-chloro-4-(trifluoromethyl)benzene combined with a low OEL, while the reverse is true for ethanol.

The good correlation found between IRCHS and FHS could be related to the fact that both systems use an extensive list of parameters (22 and 33 respectively), 18 of which are common to both, and that their mathematical structure, based mostly on the addition of semi-quantitative subscores, is similar. Substantial differences in ranks, however, may occur because of the different treatment of volatility between the two indices, given that volatility enters as a multiplicative factor in one of the subscores of IRCHS (Equation 10). For example, 2-(2-butoxyethoxy)-ethanol, of very low volatility, was rated much better (41 ranks) than the very volatile diethyl ether with IRCHS, but worse (23 ranks) with FHS.

The worse correlations found when comparing either VHR or  $\psi_i^{air}$  with either IRCHS or FHS could be expected in part because of the structural differences emphasized above, notably the prominent role played by vapor pressure in VHR and  $\psi_i^{air}$ . The trend between the indices is reflected in comparisons based on volatility between substances. Thus, when comparing VHR and  $\psi_i^{air}$  ranks vs IRCHS and FHS ranks, high ranks were attributed to diethyl ether, 2-methylbutane, HFE-7100, 1,1,1,2,3,4,4,5,5,5-decafluoropentane and tetrahydrofuran by VHR and  $\psi_i^{air}$  but lower ranks were attributed to these same solvents by IRCHS, and even lower with FHS. These solvents are highly volatile with vapor pressures higher than 20,000 Pa at 25 °C. Similar observations can be made with low volatility solvents. (2-methoxymethylethoxy)-propanol, 2-(2-butoxyethoxy)-ethanol, Shellsol D60, benzyl alcohol, decamethylcyclopentasiloxane, 2-butoxyethanol and ethylene glycol have vapor pressures lower than 270 Pa at 25 °C and are characterized by low ranks with VHR and  $\psi_i^{air}$ , higher ranks with IRCHS, and even higher with FHS.

#### 4.6.2 Sensitivity analysis

While correlation results allow an overall comparison of the various indices, sensitivity analysis permits a detailed examination for each index of the influence of the parameters most relevant for solvent substitution.

##### *Inhalation exposure*

When dealing with solvents, common sense indicates that volatility should be one of the most important parameters to characterize risk. SR analysis shows that this is so with  $\psi_i^{air}$ , where vapor pressure is a multiplicative factor, as for the VHR. With IRCHS, the vapor

pressure related parameter was the most influential (SR=0.45), but had less impact than for  $\psi_i^{air}$ . For FHS, however, vapor pressure had a very low impact (SR=0.03).

### ***Skin exposure***

Only IRCHS and FHS take into account skin exposure. While the HTPE score in  $\psi_i^{air}$  includes both respiratory and cutaneous dimensions<sup>(24)</sup>, no specific instructions are given for cutaneous exposure and only the 8h-OEL is used to calculate this score. In IRCHS and FHS, skin absorption contributes only marginally to the final score for the 67 solvents (SR of 0.07 and 0.04 respectively), even though 26 solvents in our database (i.e. nearly 40 %) have an ACGIH skin notation. For these solvents, skin exposure could nevertheless be an important parameter in IRCHS with a maximum SR of 0.57 for an individual solvent (result not shown).

### ***Health***

The 8h-OEL, which is at the core of the VHR index and of industrial hygiene practice, was also used in  $\psi_i^{air}$ , IRCHS and FHS. While for IRCHS the impact of the 8h-OEL was relatively important (SR=0.27), it was lower for  $\psi_i^{air}$  (SR=0.16), and very small for FHS (SR=0.06). In  $\psi_i^{air}$ , the rodent oral LD<sub>50</sub> had, in fact, a higher impact (SR=0.25) than the OEL. Young and Cabezas justified the inclusion of LD<sub>50</sub> in  $\psi_i^{air}$  as a first order approximation of human toxicity potential by ingestion (HTPI) which complemented the inhalation risk covered by the OEL<sup>(25)</sup>. It might also be added that the presence of HTPI could partly compensate for the absence of an 8h-OEL e.g. when a new solvent is considered. However, the LD<sub>50</sub> is a poor proxy for 8h-OELs as other more relevant parameters can be taken into consideration for this purpose, such as the NOAEL or LOAEL

<sup>(64)</sup>. In the case of FHS, the OEL, as with most other parameters, is likely diluted as one of 33 taken into account in the 6 hazard categories covered. Furthermore, this is exacerbated by the fact that only the two parameters with the highest score were taken into account in each category. In the case of the OEL, only 38 of the 67 solvents contributed to the FHS index (results not shown).

No specific consideration of carcinogenicity is made in  $\psi_i^{air}$ . SR analysis showed that carcinogenic ratings contributed only slightly to IRCHS and FHS (0.04 and 0.01, respectively). In IRCHS, the low impact is explained by the fact that only 11 of our 67 solvents are classified as carcinogens of which only 7 contributed to the index since it is based on the highest score between the 8h-OEL and carcinogenicity hazard values. However, for these solvents, carcinogenicity could be an important parameter in IRCHS with a maximum SR of 0.39 for an individual solvent (result not shown). In the case of FHS the carcinogenic rating is diluted in the chronic human effect category which includes reference dose, respiratory sensitivity/disease, mutagen, reproductive effects, neurotoxicity, developmental effects, and other chronic organ effects. These dilution effects were not limited to carcinogenicity, but were present in all specific FHS health endpoints all of which have low SR values.

In industrial hygiene practice, exposure to carcinogens is generally considered to be subject to the ALARA principle <sup>(37)</sup>. Furthermore, substitution of carcinogens is encouraged or mandatory in several jurisdictions, e.g. in Canada and Quebec, and in the European Union <sup>(51, 65)</sup>. Thus, when comparing solvents, it seems more meaningful to consider the carcinogenic rating as a selection criterion rather than to include it in a comparison index.

### ***Safety***

While no safety parameter was considered in  $\psi_i^{air}$ , the PARIS II software allowed the assignment of a tolerance range for the flash point as a first tier strategy to select an alternative solvent <sup>(19)</sup>. Only solvents meeting the criteria would then be compared using  $\psi_i^{air}$ . Safety parameters were taken into consideration in IRCHS and FHS. NFPA flammability, based on the flash point <sup>(65, 66)</sup>, was the third most influential parameter of IRCHS (SR of 0.22) but had a very small influence in FHS (SR of 0.02). This observation explains, in part, several high differences in ranks observed between IRCHS and FHS for highly flammable solvents such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 2-methylpropanol, 2-methylbutane, ethyl acetate and propyl acetate.

### ***Environment***

Ecotoxicological effects, including terrestrial and/or aquatic toxicity, were relatively important parameters of  $\psi_i^{air}$  (SRs of 0.25 and 0.10 for TTP and ATP respectively), IRCHS (SRs of 0.15 for CHEMS-1 and 0.11 for soil impacts), and FHS (SRs of 0.11 for bioconcentration and 0.07 for fish LC<sub>50</sub>). This situation is judged acceptable, inasmuch as ecotoxicological impacts may play some role in overall risk considerations in specific substitution projects.

Among local air pollution parameters, photochemical smog formation plays a relatively important role in  $\psi_i^{air}$  (SR of 0.22), but a minor one in IRCHS (SR of 0.07 covering VOC and other air pollution parameters). In FHS, VOC is the second most influential parameter (SR of 0.10) which is explained by the fact that all our solvents are neat products, thus are



given high sub-scores for this criterion. Overall,  $\psi_i^{air}$ , which uses quantitative PCOP values, appears to be the most adequate system with respect to smog formation.

Other atmospheric impact factors such as GWP, ODP and AP had a negligible impact on the three indices (SR values of 0.01 or lower). This is to be expected since only a few halogenated solvents contributed to these effects. However,  $\psi_i^{air}$  appeared to be best suited to take these parameters into account for specific substances since it gives them the most weight by dealing separately with the 3 factors. In the case of 1,1,1-trichloroethane, a substance banned because of its ODP, these factors represented 76 % of the value of  $\psi_i^{air}$ , 34% in IRCHS and 26% in FHS (results not shown).

#### **4.6.3 Evaluation of the three comprehensive hazard screening indices**

Although  $\psi_i^{air}$  takes into account several key parameters of solvent substitution (such as vapor pressure, OEL, local and global environmental impacts), some limitations may be identified for its use by occupational hygienists. First, the HTPI score, based on the LD<sub>50</sub>, appears to have an excessive impact compared to the HTPE score, based on the OEL-8h. In practice, we recommend that a weighing factor of zero be applied to the HTPI score when an OEL is available. Secondly, as mentioned above, the index does not, in practice, cover dermal exposure. Thirdly, the air index is defined by its authors as a relative measure of the overall effect that air emissions from a chemical are likely to have on human health and the environment <sup>(24)</sup>. Thus,  $\psi_i^{env}$  is multiplied by the fugacity (which gives an estimate of the tendency of a substance to vaporize) to obtain  $\psi_i^{air}$ . Although we have shown that it is essential to consider vapor pressure when evaluating solvents, its use may be criticized when applied to compartments other than air, such as water and soils since partition

coefficients are not taken into account<sup>(68)</sup>, and since it does not account for direct emissions into these compartments. Despite these limitations, it is important to mention that  $\psi_i^{air}$  is included in the PARIS II software which presents several advantages: 1) selection criteria which integrate safety parameters; 2) calculations of  $\psi_i^{air}$  for mixtures which take nonideality into account; 3) a database which facilitates  $\psi_i^{air}$  calculations; and, 4) a technical module allowing the selection of suitable alternatives based on physicochemical properties. Unfortunately PARIS II is presently (2010) unavailable.

In IRCHS, most key parameters of solvent substitution are adequately taken into account. However, environmental effects (air, soil and ozone) are based on U.S. regulations, which is a limitation for non-U.S. occupational hygienists. Furthermore Toffel and Marshall suggested that IRCHS scores, which are based on the number of regulations to which a particular substance is subjected, are not well suited for the evaluation of chemical releases to the environment<sup>(18)</sup>. The use of CHEMS-1 to estimate the aquatic score ( $HV_{water}$ ) may also be criticized because it integrates non-aquatic hazards such as carcinogenicity and  $LD_{50}$ . Moreover, calculating IRCHS indices is very time-consuming since no tool is available. Even though IRCHS values are available for a list of 1293 substances, a hygienist may need to update it and to complete it as it may not cover all substances of interest for solvent substitution (e.g. 17 of our 67 solvents are not on the list). Furthermore there is no consideration of mixtures in the calculation of IRCHS indices.

The FHS of P2OASys takes into account most of the important parameters for the substitution of toxic substances, including plant-specific considerations which could not, however, be integrated in the present study. Several key parameters of solvent substitution

(such as vapor pressure, flammability, 8h-OEL) are underestimated in FHS. The reason for this is that scores for each category are based on an average of the two highest sub-scores for parameters within this category. Bioconcentration, VOC, and fish LC<sub>50</sub> are the three most influential parameters of FHS. This is because these parameters are integrated in three different hazard categories: persistence/bioaccumulation, chemical hazard, and aquatic hazards respectively. FHS is thus largely oriented towards pollution prevention. The FHS is directly calculated in a spreadsheet file which also allows the calculation of mixtures. However, several parameters (e.g. cutaneous absorption, neurotoxicity) are coded on a qualitative scale (grades from low to high), rendering the process somewhat subjective.

Although this is the first study comparing comprehensive hazard screening indices for solvent substitution, there are several limitations. Other tools or indices have been reviewed which, in theory, could be used in solvent substitution <sup>(16)</sup>. However, the three indices evaluated in the present study cover together all parameters relevant to solvent substitution and have been used to compare solvents <sup>(20, 22, 23)</sup>. Our evaluation is also limited to the parameters in each tool which is relevant to solvent substitution, and cannot be generalised to all substances. The 67 solvents selected are only a sample of the hundreds of solvents that could be found in the workplace, and solvent mixtures were not taken into account. Our solvents were chosen, however, to include the most widely used and to cover a large variety of chemical families. Weighted indices may be calculated for mixtures based on molar fraction or weight percentage. It was demonstrated that nonideality of mixtures may significantly modify the evaporation of components and that activity coefficients should be used for these mixtures <sup>(8)</sup>. The PARIS II software uses activity coefficients in the air index calculations, but not IRCHS or P2OASys. One of the main limitations of this study is

related to the use of an equal weighting factor for all hazard categories within each index. This does not reflect what a practicing industrial hygienist would do to take into account the health, safety and environmental context of a specific workplace, but equal weights allowed an even comparison between indices. A more complete evaluation of the three indices would have required their parallel use in a series of real world solvent substitution problems which was outside the scope of the present study.

## 4.7 Conclusion and recommendations

The purpose of this study was to evaluate three comprehensive hazard screening indices ( $\psi_i^{air}$ , IRCHS and FHS) as tools for solvent substitution using a list of commonly used or recommended solvents. Overall, correlation and sensitivity analyses demonstrated that there are important differences in the way that the three indices integrate key substitution factors such as volatility, OEL, skin exposure, flammability, carcinogenicity, photochemical oxidation potential, atmospheric global effects, and environmental terrestrial and aquatic effects. These differences would frequently result in different selection of alternatives between indices, including the VHR. No system was found to cover all relevant parameters. IRCHS and FHS (P2OASys) are the most comprehensive indices, but they are very tedious and complex to use, and lack sensitivity to several solvent specific parameters. The index  $\psi_i^{air}$ , is simpler to calculate, but does not cover some important solvent parameters. The PARIS II software, when it was available, had distinct advantages, such as calculations for mixtures, a database, and a technical module.

In conclusion, there is presently no suitable comprehensive tool available for the substitution of solvents. Consequently, hygienists might consider the use of a two-tier approach for solvent selection. As a first tier, one would eliminate solvent candidates having crucial impacts such as targeted by regulations or selection criteria adopted by the company at the onset of the substitution procedure (e.g. flammability, carcinogenicity, air pollution). As a second tier, other parameters would be listed, with emphasis on the VHR and skin absorption, then including additional environmental parameters judged relevant to the specific context (e.g. aquatic and/or terrestrial toxicity). Hygienists may wish to use this

two-tier approach to select solvents in order to avoid mistakes which could be made using only a global index or the consideration of the simple VHR.

### **Acknowledgments**

This project was funded by a grant from the Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET). Maximilien Debia received a scholarship from the Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST).

**Table I. Parameters used in the calculation of the comparison indices**

Effects	$\Psi_i^{air}$ derived from PARIS II <sup>A</sup>	IRCHS <sup>B</sup>	FHS of P2OASys <sup>C</sup>
Human health	HTPE (8-h OEL <sup>D</sup> ) HTPI (rodent oral LD <sub>50</sub> <sup>E</sup> )	$HV_{tox}$ (8-h OEL <sup>D</sup> ) $HV_{ca}$ (Carcinogen rating of USEPA <sup>F</sup> and ACGIH <sup>G</sup> ) $HV_{STEL}$ (OEL <sup>D</sup> -15min)	8-h OEL <sup>D</sup> Carcinogen rating of IARC <sup>H</sup> and USEPA <sup>F</sup> ) Rodent oral LD <sub>50</sub> <sup>E</sup> Rodent inhalation LC <sub>50</sub> <sup>I</sup> Dermal LD <sub>50</sub> <sup>J</sup> Dermal irritation <sup>K</sup> Respiratory irritation <sup>K</sup> Ocular irritation <sup>K</sup> Odor threshold Reference dose <sup>L</sup> Mutagen, reproductive effects, neurotoxicity, developmental effects and other chronic organ effects <sup>K</sup> Respiratory sensitivity / disease <sup>K</sup>
Safety		$HV_{flam}$ (NFPA <sup>M</sup> flammability) $HV_{react}$ (NFPA <sup>M</sup> reactivity) $HV_{cor}$ (DOT <sup>N</sup> corrosivity)	NFPA <sup>M</sup> flammability NFPA <sup>M</sup> reactivity DOT <sup>N</sup> Corrosivity Flash point IDLH <sup>O</sup>
Environment / ecotoxicity	ATP (fish LC <sub>50</sub> <sup>P</sup> ) TTP (rodent oral LD <sub>50</sub> <sup>E</sup> ) ODP PCOP AP GWP	$HV_{water}$ (CHEMS-1 <sup>Q</sup> : rodent inhalation LC <sub>50</sub> <sup>I</sup> , rodent oral LD <sub>50</sub> <sup>E</sup> , carcinogenicity, other chronic specific effects, fish LC <sub>50</sub> <sup>P</sup> , fish NOEL <sup>R</sup> , BOD <sup>S</sup> half-life, Hydrolysis half-life, aquatic BCF <sup>T</sup> ) $HV_{ozone}$ (ODS) <sup>U,V</sup> $HV_{soil}$ (Soil impacts) <sup>V</sup> $HV_{air}$ (Air impacts) <sup>V</sup>	Fish LC <sub>50</sub> <sup>P</sup> Water Quality Criteria <sup>V</sup> Fish NOAEC <sup>W</sup> BOD <sup>S</sup> half-life Hydrolysis half-life Bioconcentration Greenhouse gas Ozone depletion NESHAP <sup>X</sup> Volatile Organic Compound
Exposure	Vapor pressure at 25°C	$HV_{vp}$ (vapor pressure at 25°C) $HV_{DM}$ (melting point and boiling point) $HV_{skin}$ (« skin » notation of ACGIH <sup>G</sup> )	Vapor pressure at 25°C Skin absorption <sup>K</sup>

<sup>A</sup> Air index derived from the Program for Assisting the Replacement of Industrial Solvents. HTPI – human toxicity potential by ingestion, HTPE – human toxicity potential by inhalation or dermal exposure, ATP – aquatic toxicity potential, TTP – terrestrial toxicity potential, GWP – global warming potential, ODP- ozone depletion potential, AP – acidification and acid-rain potential, PCOP – photochemical oxidation or smog formation potential

<sup>B</sup> Indiana Relative Chemical Hazard Score – HV:Hazard Value

<sup>C</sup> Final hazard score of Pollution Prevention Options Analysis System

<sup>D</sup> Occupational Exposure Limit

<sup>E</sup> Oral lethal dose in mg/kg that kills half of a group of rodents

<sup>F</sup> U.S. Environmental Protection Agency

<sup>G</sup> American Conference of Governmental Industrial Hygienists

<sup>H</sup> International Agency for Research on Cancer

<sup>I</sup> Inhalation lethal concentration in ppm that kills half of a group of rodents

<sup>J</sup> Dermal lethal concentration that kills half of a group of rodents

<sup>K</sup> Qualitative impacts

<sup>L</sup> For data, see: <http://www.epa.gov/iris/>

<sup>M</sup> National Fire Protection Association

<sup>N</sup> U.S. Department of Transportation

<sup>O</sup> Immediately Dangerous for Life or Health

<sup>P</sup> Lethal Concentration in a 96-h test that kills half of the fish tested

<sup>Q</sup> Chemical Hazard Evaluation for Management Strategies<sup>(29)</sup>

<sup>R</sup> No observed adverse effect level

<sup>S</sup> Biological Oxygen Demand

<sup>T</sup> Bioconcentration factor

<sup>U</sup> Ozone Depleting Substances

<sup>V</sup> U.S. Federal regulations

<sup>W</sup> No Observed Adverse Effect Concentration

<sup>X</sup> National Emission Standards for Hazardous Air Pollutants



**Table II. Values and ranks of VHR,  $\psi_i^{\text{air}}$ , IRCHS and FHS for 67 solvents**

C.A.S. <sup>A</sup>	Solvents	VHR <sup>B</sup>	Rank	$\psi_i^{\text{air}}$ <sup>C</sup>	Rank	IRCHS <sup>D</sup>	Rank	FHS <sup>E</sup>	Rank
141-62-8	Decamethyltetrasiloxane	2.47	1	7,73E-04	8	4.13	3	22	11
112-34-5	2-(2-Butoxyethoxy)-ethanol	2.88	2	7,76E-05	1	4.75	7	28	34
57-55-6	Propylene glycol	3.42	3	2,77E-04	3	4.35	4	22	11
34590-94-8	(2-Methoxymethylethoxy)-propanol <sup>F</sup>	5.26	4	4,96E-04	5	5.32	12	31	38
64742-88-7	Shellsol D60 <sup>G</sup>	8.26	5	3,08E-02	29	6.13	15	31	38
107-21-1	Ethylene glycol	12.1	6	4,78E-04	4	10.4	24	37	49
100-51-6	Benzyl alcohol	12.4	7	8,66E-04	9	4.98	11	25	23
627-93-0	Dimethyl adipate	15.9	8	1,40E-04	2	3.77	2	21	9
67-68-5	Dimethylsulfoxide	16.1	9	2,97E-03	12	4.51	5	19	2
107-51-7	Octamethyltrisiloxane	22	10	5,80E-03	15	6.75	17	22	11
541-02-6	Decamethylcyclopentasiloxane	26.3	11	6,30E-04	7	6.2	16	25	23
8052-41-3	Varsol Solvent <sup>G</sup>	38.2	12	7,40E-03	16	7.78	19	24	18
872-50-4	N-Methyl-2-pyrrolidone	45.4	13	1,46E-03	11	4.55	6	20	4
1119-40-0	Dimethyl glutarate	47.4	14	5,73E-04	6	4.83	9	20	4
111-76-2	2-Butoxyethanol	57.9	15	5,63E-03	14	8.5	21	31	38
64742-94-5	Solvesso 150 ULN <sup>G</sup>	69.7	16	2,53E-02	25	13.6	36	32	43
64-17-5	Ethanol	78	17	1,06E-01	45	11.1	25	27	31
98-00-0	2-Furanmethanol	80.1	18	2,92E-02	27	12.3	29	27	31
95-47-6	o-Xylene	87	19	4,54E-02	36	22.6	52	38	51
123-86-4	Butyl acetate	101	20	1,28E-02	19	13.1	35	26	30
64742-49-0	Exxsol DSP 115/145 <sup>G</sup>	102	21	2,94E-02	28	5.60	14	20	4
108-65-6	1-Methoxy-2-propyl acetate	103	22	7,60E-03	17	9.2	23	30	36
106-65-0	Dimethyl succinate	108	23	1,42E-03	10	4.83	9	20	4
108-38-3	m-Xylene	109	24	6,10E-02	39	23.2	55	40	55
106-42-3	p-Xylene	116	25	4,51E-02	35	22.8	53	39	53
100-41-4	Ethylbenzene	126	26	3,62E-02	31	30.7	64	42	58
5989-27-5	d-Limonene	130	27	1,66E-02	21	12.7	33	31	38
110-19-0	Isobutyl acetate	156	28	1,66E-02	22	11.6	28	25	23
107-98-2	1-Methoxy-2-propanol	164	29	3,43E-02	30	12.6	31	30	36
15290-77-4	1,1,2,2,3,3,4-Heptafluorocyclopentane <sup>H</sup>	208	30	6,33E-02	40	4.77	8	16	1
109-60-4	Propyl acetate	236	31	4,31E-02	33	9.03	22	19	2
127-19-5	N,N-Dimethylacetamide	263	32	5,33E-03	13	7.39	18	25	23
78-83-1	2-Methylpropanol	274	33	4,49E-02	34	15.8	42	24	18
71-23-8	1-Propanol	276	34	1,04E-01	44	14.3	37	25	23
67-63-0	2-Propanol	299	35	7,63E-02	42	12.6	31	29	35
141-78-6	Ethyl acetate	306	36	1,40E-01	49	14.8	40	24	18
540-88-5	Tert-butyl acetate	309	37	7,83E-02	43	11.1	26	23	16
107-87-9	2-Pentanone	310	38	1,20E-01	46	12.5	30	24	18
108-94-1	Cyclohexanone	329	39	2,70E-02	26	15.3	41	27	31
8006-64-2	Turpentine	329	39	1,39E-01	48	16.3	45	37	49
163702-08-7	HFE-7100 <sup>I</sup>	342	41	2,31E-01	53	3.28	1	22	11

C.A.S. <sup>A</sup>	Solvents	VHR <sup>B</sup>	Rank	$\Psi_i^{air}$ <sup>C</sup>	Rank	IRCHS <sup>D</sup>	Rank	FHS <sup>E</sup>	Rank
98-56-6	1-Chloro-4-(trifluoromethyl)benzene	402	42	8,95E-03	18	8.4	20	20	4
71-36-3	1-Butanol	460	43	7,22E-02	41	17.1	47	35	48
71-55-6	1,1,1-Trichloroethane	466	44	3,41E-01	58	25.8	60	38	51
68-12-2	Dimethylformamide	509	45	1,52E-02	20	16.3	44	34	46
67-64-1	Acetone	608	46	3,04E-01	54	16.2	43	32	43
67-56-1	Methanol	835	47	2,14E-01	52	22.1	51	39	53
127-18-4	Perchloroethylene	974	48	5,15E-02	38	27.8	61	45	62
1589-47-5	2-Methoxy-1-propanol	1,170	49	2,33E-02	23	11.3	27	25	23
97-64-3	Ethyl lactate	1,230	50	2,45E-02	24	13.0	34	25	23
110-80-5	2-Ethoxyethanol	1,400	51	3,73E-02	32	16.5	46	34	46
78-78-4	2-Methylbutane	1,510	52	2,7447	63	14.6	39	21	9
108-90-7	Chlorobenzene	1,580	53	4,91E-02	37	24.6	59	43	59
138495-42-8	1,1,1,2,3,4,4,5,5,5-Decafluoropentane (HFC 43-10mcc)	1,640	54	3,36E-01	57	5.6	13	23	16
60-29-7	Diethyl ether	1,770	55	3,9155	66	19.9	48	22	11
108-88-3	Toluene	1,870	56	1,24E-01	47	24.1	56	43	59
78-93-3	2-Butanone	2,390	57	3,17E-01	55	20.9	49	33	45
123-91-1	1,4-Dioxane	2,510	58	1,41E-01	50	24.3	57	40	55
110-54-3	n-Hexane	4,030	59	3,34E-01	56	23.1	54	40	55
109-99-9	Tetrahydrofuran	4,260	60	1,0822	60	21.4	50	24	18
79-01-6	Trichloroethylene	9,080	61	1,82E-01	51	29.3	62	50	65
75-09-2	Dichloromethane	11,400	62	1,8279	62	24.3	58	43	59
106-94-5	1-Bromopropane	14,600	63	4,85E-01	59	14.5	38	31	38
67-66-3	Chloroform	25,900	64	2,9253	64	30.0	63	45	62
56-23-5	Carbon tetrachloride	30,300	65	1,4528	61	37.5	65	55	67
71-43-2	Benzene	249,000	66	3,3050	65	43.3	67	52	66
75-15-0	Carbon disulfide	472,000	67	6,7728	67	41.2	66	48	64

Solvents are classified according to VHR.

<sup>A</sup> Chemical Abstracts Service

<sup>B</sup> Vapor Hazard Ratio

<sup>C</sup> Air index derived from PARIS II (Program for Assisting the Replacement of Industrial Solvents)

<sup>D</sup> Indiana Relative Chemical Hazard Score

<sup>E</sup> Final hazard score of P2OASys (Pollution Prevention Options Analysis System)

<sup>F</sup> (2-Methoxymethylethoxy)-propanol is a mixture of four isomers: 1-(2-methoxy-1-methylethoxy)-2-propanol, 2-(2-methoxy-1-methylethoxy)-1-propanol, 2-(2-methoxy-2-methylethoxy)-1-propanol, 1-(2-methoxy-2-methylethoxy)-2-propanol. The CAS number of the mixture is 34590-94-8 and the first isomer in weight of the commercial mixture (Dowanol® DPM) is 1-(2-methoxy-1-methylethoxy)-2-propanol.

<sup>G</sup> Solvents are mixtures

<sup>H</sup> ZEORORA®-H

<sup>I</sup> HFE-7100 is a mixture of methyl nonafluorobutyl ether (40%) and methylnonafluoroisobutyl ether (60%)

**Table III. Spearman rank correlation coefficients between VHR,  $\psi_i^{air}$ , IRCHS and FHS for 67 solvents**

	VHR	$\psi_i^{air}$	IRCHS	FHS
VHR	1	0.84 *	0.73 *	0.46 *
$\psi_i^{air}$		1	0.70 *	0.42 *
IRCHS			1	0.81 *
FHS				1

\*  $p < 0.01$

**Table IV. Average sensitivity ratios (SRs) of  $\psi_i^{air}$ , IRCHS and FHS parameters**

$\psi_i^{air}$ <sup>A</sup>		IRCHS <sup>B</sup>		FHS <sup>C</sup>	
Parameters	SR	Parameters	SR	Parameters	SR
Vapor pressure	1.00	$HV_{vp}$ (Vapor pressure)	0.45	Bioconcentration	0.11
$HTPI$	0.25	$HV_{tox}$ (8-h OEL) <sup>E</sup>	0.27	Volatile Organic Compound	0.10
(Rodent oral LD <sub>50</sub> ) <sup>D</sup>		$HV_{flam}$ (NFPA <sup>G</sup> flammability)	0.22	Fish LC <sub>50</sub> <sup>F</sup>	0.07
$TTP$	0.25	$HV_{water}$ (CHEMS-1) <sup>H</sup>	0.15	Neurotoxicity effects	0.06
(Rodent oral LD <sub>50</sub> ) <sup>D</sup>		$HV_{DM}$ (Melting and boiling point)	0.14	8-h OEL <sup>E</sup>	0.06
PCOP	0.22	$HV_{cor}$ (DOT <sup>I</sup> corrosivity)		Rodent inhalation LC <sub>50</sub> <sup>K</sup>	0.05
$HTPE$ (8-h OEL) <sup>E</sup>	0.16	$HV_{soil}$ (Soil impacts)	0.13	Skin absorption	0.04
$ATP$ (Fish LC <sub>50</sub> ) <sup>F</sup>	0.10	$HV_{skin}$ (Skin notation)	0.11	Hydrolysis half-life	0.04
GWP	0.01	$HV_{air}$ (Air impacts)	0.07	Fish NOAEC <sup>L</sup>	0.03
ODP	0.01	$HV_{ca}$ (Carcinogen rating)	0.07	NESHAP <sup>M</sup>	0.03
AP	<0.01	$HV_{STEL}$ (OEL <sup>E</sup> -15min)	0.04	Vapor pressure	0.03
		$HV_{react}$ (NFPA <sup>G</sup> reactivity)	0.02	Ocular irritation	0.02
		$HV_{ozone}$ (ODS) <sup>J</sup>	<0.01	BOD <sup>N</sup> half-life	0.02
			<0.01	NFPA <sup>G</sup> flammability	0.02
				Carcinogen rating	0.01
				Rodent oral LD <sub>50</sub> <sup>D</sup>	0.01
				Odor threshold	0.01
				Flash point	0.01
				Respiratory sensitivity	<0.01
				Dermal LD <sub>50</sub> <sup>O</sup>	<0.01
				Dermal irritation	<0.01
				Mutagen effects	<0.01
				Ozone depletion	<0.01
				Water Quality Criteria	<0.01
				NFPA <sup>G</sup> reactivity	<0.01
				Reference dose	<0.00
				Reproductive effects	<0.00
				Developmental effects	<0.00
				IDLH <sup>P</sup>	<0.00
				Other chronic effects	<0.00
				Respiratory irritation	<0.00
				Greenhouse gas	<0.00
				DOT <sup>I</sup> corrosivity	<0.00

<sup>A</sup> Air index derived from the Program for Assisting the Replacement of Industrial Solvents. HTPI – human toxicity potential by ingestion, HTPE – human toxicity potential by inhalation or dermal exposure, ATP – aquatic toxicity potential, TTP – terrestrial toxicity potential, GWP – global warming potential, ODP- ozone depletion potential, AP – acidification and acid-rain potential, PCOP – photochemical oxidation or smog formation

<sup>B</sup> Indiana Relative Chemical Hazard Score

<sup>C</sup> Final hazard score of Pollution Prevention Options Analysis System

<sup>D</sup> Oral lethal dose in mg/kg that kills half of a group of rodents

<sup>E</sup> Occupational Exposure Limit

<sup>F</sup> Lethal Concentration in a 96-h test that kills half of the fish tested

<sup>G</sup> National Fire Protection Association

<sup>H</sup> Chemical Hazard Evaluation for Management Strategies <sup>(29)</sup>

<sup>I</sup> U.S. Department of Transportation

<sup>J</sup> Ozone Depleting Substances

<sup>K</sup> Inhalation lethal concentration in ppm that kills half of a group of rodents

<sup>L</sup> No observed adverse effect level

<sup>M</sup> National Emission Standards for Hazardous Air Pollutants

<sup>N</sup> Biological Oxygen Demand

<sup>O</sup> Dermal lethal concentration that kills half of a group of rodents

<sup>P</sup> Immediately Dangerous for Life or Health

## 4.8 References

- 1 Brouwer, D.H., N.A. De Pater, C. Zomer, M.W. Lurvink, and J.J. Van Hemmen: An Experimental Study to Investigate the Feasibility to Classify Paints According to Neurotoxicological Risks: Occupational Air Requirement (OAR) and Indoor Use of Alkyd Paints. *Annals of Occupational Hygiene* 49(5): 443-451 (2005).
- 2 Hansen, M.K.: Substitution of Organic Solvents in Denmark. In *Substitution of Organic Solvents from the view of Occupational Safety and Health: Information-Needs in EU Member States and Industries* L. Lißner (ed.), pp. 30-35. Hamburg: Kooperationsstelle Hamburg in co-operation with the Hans-Böckler-Stiftung, 1999.
- 3 Olsen, E., I. Olsen, E. Wallström, and D. Rasmussen: On the Substitution of Chemicals - Use of the Subfac-Index for Volatile Substances. *Annals of Occupational Hygiene* 36(6): 637-652 (1992).
- 4 Pependorf, W.: Source Control Via Substitution. In *Industrial hygiene control of airborne chemical hazards*, pp. 185-213. Boca Raton, FL: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2006.
- 5 Smith, P.A.: Toxicology of Organic Solvents. In *Toxicology Principles for the Industrial Hygienist*, W.E. Luttrell, W.W. Jederberg and K.R. Still (eds.), pp. 187-208. Fairfax, VA: American Industrial Hygiene Association, 2008.

6 Goldschmidt, G.: An Analytical Approach for Reducing Workplace Health Hazards through Substitution. *American Industrial Hygiene Association Journal* 54(1): 36-43 (1993).

7 DWES: "Executive Order No. 301 of 13 May 1993 on the Determination of Code Numbers." [Online] Available at <http://synkron.at.dk/graphics/at/engelsk-pdf/bekendtgoerelser/301-kodenumre.pdf>, Accessed 22 February 2010).

8 Debia, M., D. Bégin, and M. Gérin: Comparative Evaluation of Overexposure Potential Indices used in Solvent Substitution. *Annals of Occupational Hygiene* 53(4): 391-401 (2009).

9 Boeniger, M.F.: The significance of skin exposure. *Annals of Occupational Hygiene* 47(8): 591-593. (2003).

10 Boman, A., and H.I. Maibach: Percutaneous absorption of organic solvents. *Int. J. Occup. Environ. Health* 6(2): 93-95 (2000).

11 Jiménez-González, C., A.D. Curzons, D.J.C. Constable, and V.L. Cunningham: Expanding GSK's Solvent Selection Guide—application of life cycle assessment to enhance solvent selections *Clean Technologies and Environmental Policy* 7(1): 42-50 (2004).

- 12 Xiangping Zhang, Chunshan Li, Chao Fu, and Suojiang Zhang: Environmental Impact Assessment of Chemical Process Using the Green Degree Method. *Ind. Eng. Chem. Res* 47(4): 1085-1094 (2008).
- 13 Young, D., R. Scharp, and H. Cabezas: The waste reduction (WAR) algorithm: environmental impacts, energy consumption, and engineering economics. *Waste Management* 20(8): 605-615 (2000).
- 14 Antonsson, A.B.: Substitution Of Dangerous Chemicals - The Solution To Problems With Chemical Health hazards In The Work Environment? *American Industrial Hygiene Association Journal* 56(4): 394-397 (1995).
- 15 Committee on Hazardous Substances (AGS): *Technical Rules for Hazardous Substances 600 - Substitution - TRGS 600*. Berlin: Federal Ministry of Labour and Social Affairs, 2008.
- 16 Edwards, S., M. Rossi, and P. Civie: *Alternatives Assessment for Toxics Use Reduction: A Survey of Methods and Tools. Methods and Policy Report No.23*. Lowell, MA: The Massachusetts Toxics Use Reduction Institute - University of Massachusetts Lowell, 2005.
- 17 Lanfers, W., and R. Piringer: Controlling the risks - exposure and control -research on substitution models. In *Summary of the seminar "Hazardous substances in the*

*workplace - minimising the risks"*. Paris, 15 October 2002, pp 4-5. , Bilbao: European Agency for Safety and Health at Work, 2003.

18 Toffel, M.W., and J.D. Marshall: Improving environmental performance assessment. *Journal of industrial ecology* 8(1-2): 143-172 (2004).

19 Zhao, R., H. Cabezas, and S. Nishtala: The design of technologically effective and environmentally benign solvent substitutes. In *Green chemical syntheses and processes*, P.T. Anastas, Heine L.G., Williamson, T.C. (ed.), pp. 230-243. Washington, DC: American Chemical Society, 2000.

20 Li, M.R., P.F. Harten, and H. Cabezas: Experiences in designing solvents for the environment. *Industrial & Engineering Chemistry Research* 41(23): 5867-5877 (2002).

21 Simpson, C.: Solvents by the Numbers. *CleanTech* 2(1): 16-22 (ISSN: 1092-6704) (2002).

22 Armenti, K., and R. Moure-Eraso: *Integration of pollution prevention and occupational health and safety. Technical Report No. 50*. Lowell, MA: The Massachusetts Toxics Use Reduction Institute, University of Massachusetts, 2000.

23 Whaley, D.A., and S.S. Barrett: Field trials - Measuring progress in pollution prevention using a chemical hazard score. *Drug and Chemical Toxicology* 23(4): 645-670 (2000).



- 24 Cabezas, H., R. Zhao, and J.C. Bare: Designing environmentally benign solvent substitutes. In *Tools and Methods for Pollution Prevention*, S.K. Sikdar and U. Diwekar (eds.), pp. 317-331. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1999.
- 25 Young, D.M., and H. Cabezas: Designing sustainable processes with simulation: the waste reduction (WAR) algorithm. *Computers & Chemical Engineering* 23(10): 1477-1491 (1999).
- 26 Heijungs, R., J.B. Guinée, G. Huppes, R.M. Lankreijer, H.A. Udo de Haes, A. Wegener Sleeswijk et al.: "Environmental Life Cycle Assessment of Products - Backgrounds", Centre of Environmental Science. Leiden University (ed.), pp. 130. October 1992, Leiden, The Netherlands, 1992
- 27 U.S. EPA: *PARIS II: Computer Aided Solvent Design for Pollution Prevention*. : U. S. Environmental Protection Agency, National Risk Management Research Laboratory, Cincinnati, OH [Online]. <http://www.epa.gov/nrmrl/std/mtb/paris.htm>, Accessed on 21 March 2010, 17 October 2008.
- 28 Whaley, D.A., T.P. Meloy, S.S. Barrett, and E.J. Bedillion: Incorporation of potential for multimedia exposure into chemical hazard scores for pollution prevention. *Drug and Chemical Toxicology* 22(1): 241-273 (1999).

- 29 Swanson, M.B., G.A. Davis, L.E. Kincaid, T.W. Schultz, J.E. Bartmess, S.L. Jones et al.: A screening method for ranking and scoring chemicals by potential human health and environmental impacts. *Environmental Toxicology & Chemistry* 16(2): 372-383 (1997).
- 30 Tickner, J.: "Pollution Prevention Options Analysis System - P2OASYS - Users Guide". Lowell, MA: Toxics Use Reduction Institute. University of Massachusetts, 1997.
- 31 TURI: "P2OASys Tool to Compare Materials." [Online] Available at [http://www.turi.org/home/hot\\_topics/cleaner\\_production/p2oasys\\_tool\\_to\\_compare\\_materials](http://www.turi.org/home/hot_topics/cleaner_production/p2oasys_tool_to_compare_materials), Accessed 17 July 2009).
- 32 Triolet, J.: Panorama de l'utilisation des solvants en France fin 2004. *Hygiène et sécurité du travail - Cahiers de notes documentaires* 199: 65-97 (2005).
- 33 Esso: *Material Safety Data Sheet Number 15853 : Varsol Solvent*. Toronto, ON: Esso Imperial Oil, 2005.
- 34 Esso: *Material Safety Data Sheet Number 14237 : Exxsol DSP 115/145 Naphta*. Calgary, AB: Esso Imperial Oil, 2006.
- 35 Shell: *Material Safety Data Sheet Number Q3522 : Shellsol D60*. Lemont, IL: Shell Chemicals, 2005.

- 36 Esso: *Material Safety Data Sheet Number 19526 : Solvesso 150 ULN Solvent*. Calgary, AB: Esso Imperial Oil, 2005.
- 37 ACGIH: *TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup> Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices*. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2008.
- 38 ACGIH: *Documentation of the TLVs and BEIs with Other Worldwide Occupational Exposure Values*. 2007 CD-ROM, Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2007.
- 39 AIHA: *Emergency Response Planning Guidelines and Workplace Environmental Exposure Level Handbook*. Fairfax, VA: American Industrial Hygiene Association, 2007.
- 40 Deutsche Forschungsgemeinschaft: *List of MAK and BAT Values 2008 - Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area - Report No. 44*. Weinheim: Federal Republic of Germany, Wiley-VCH, 2008.
- 41 Government of Ontario: *Occupational Health and Safety Act, Loi sur la santé et la sécurité au travail, R.R.O. 1990, Regulation 833, Control of Exposure to Biological or Chemical Agents*. Toronto, ON: Government of Ontario, 2008.
- 42 SWEA: *Occupational Exposure Limit Values and Measures Against Air Contaminants - AFS 2005:17*. Solna: Swedish Work Environment Authority, 2005.

43 SER: "Dutch OEL Databank. Subcommissie MAC-waarden." [Online] Available at [http://www.ser.nl/en/oel\\_database.aspx](http://www.ser.nl/en/oel_database.aspx), Accessed 10 January 2010).

44 Dow Corning: *Dow Corning<sup>®</sup> Q7-9180 Silicone Fluid. MSDS: 02797097*. Mississauga, ON: Dow Corning Canada Inc., 2008.

45 Dow Corning: *Dow Corning<sup>®</sup> 1411 Fluid. MSDS: 02177323*. Mississauga, ON: Dow Corning Canada Inc., 2008.

46 Dow Corning: *Dow Corning<sup>®</sup> 200 Fluid. MSDS: 01013106*. Mississauga, ON: Dow Corning Canada Inc., 2008.

47 MANA: *Material Safety Data Sheet: Oxsol 100*. New York, NY Makhteshim Agan North America group, 16 June 2005.

48 Dupont: *Material Safety Data Sheet : VERTREL XF*. Mississauga, ON: DuPont Canada Company, 2008.

49 3M: *Material Safety Data Sheet : HFE-7100, Specialty liquid (07-6378-9)*. St Paul, MN: 3M Chemicals, 1998.

50 Zeon: *Material Safety Data Sheet : Zeorora-H*. Tokyo: Zeon Corporation, 2004.

- 51 Gouvernement du Québec: Regulation respecting occupational health and safety. *Gazette officielle du Québec, Part 2*, 133(29): 3888-3994 (18 July 2001).
- 52 U.S. EPA: *Waste Reduction (WAR) algorithm, v.1.0.17*. Cincinnati, OH: United States Environmental Protection Agency, 2008.
- 53 NFPA: *Fire Hazard Properties of Flammable Liquids, Gases, and Volatile Solids - NFPA 325*. Quincy, MA: National Fire Protection Association, 1994.
- 54 IPCC: *Radiative Forcing of Climate Change, Chapter 6: Intergovernmental Panel on Climate Change*, [http://www.grida.no/publications/other/ipcc%5Ftar/?src=/climate/ipcc\\_tar/wg1/221.htm](http://www.grida.no/publications/other/ipcc%5Ftar/?src=/climate/ipcc_tar/wg1/221.htm), Accessed 21 July 2009.
- 55 NLM. *Hazardous Substances Data Bank (HSDB)*. U.S. National Library of Medicine (NLM). Toxicology Data Network (TOXNET®), Bethesda, 2008.
- 56 NCMS: *SOLV-DB. National Center for Manufacturing Sciences*. Ann Arbor, MI: <http://solvdb.ncms.org/index.html>, Accessed 22 February 2010.
- 57 CSST: *Service du répertoire toxicologique*. Montréal, Québec, Canada: Commission de la santé et de la sécurité du travail, <http://www.reptox.csst.qc.ca>. (Toxicological Data Bank, Quebec Workplace Safety and Insurance Board).

- 58 Lewis R.J. Sr. Ed.: *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 11th Edition*. New York, NY: John Wiley & Sons, 2004.
- 59 U.S. EPA: *Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v[3.20]*. Washington, DC: Office of Pollution Prevention & Toxics, United States Environmental Protection Agency, 2007.
- 60 U.S. EPA: *Toxicity Estimation Software Tool (T.E.S.T), v.1.0.2*. Cincinnati, OH: United States Environmental Protection Agency, 2008.
- 61 SPSS: *Version 17.0*. Chicago, IL: SPSS Inc., Statistical Package for the Social Sciences, 2008.
- 62 U.S. EPA: Appendix A - Sensitivity Analysis: How do we know what's important? In *Risk Assessment Guidance for Superfund: Volume III - Part A, Process for Conducting Probabilistic Risk Assessment*. Washington, DC: Office of Emergency and Remedial Response, United States Environmental Protection Agency (EPA 540-R-02-002, OSWER 9285.7-45, PB2002 963302), December 2001.
- 63 CMTI: *Indiana Relative Chemical Hazard Score*: Clean Manufacturing Technology Institute, Purdue University, West Lafayette, IN. <https://engineering.purdue.edu/CMTI/IRCHS/>, Accessed 05 april 2010.

- 64 Whaley, D.A., M.D. Attfield, E.J. Bedillion, K.M. Walter, and Q. Yi: Regression Method to Estimate Provisional TLV / WEEL-equivalents for Non-carcinogens. *Annals of Occupational Hygiene* 44(5): 361-374 (2000).
- 65 Government of Canada: *Canada Occupational Health and Safety Regulations (SOR/86-304), art. 10.16*. Ottawa, ON: Department of Justice, 2008.
- 66 NFPA: *Flammable and Combustible Liquids Code - NFPA 30*. National Fire Protection Association, Quincy, MA 1996.
- 67 NFPA: *Fire Protection Guide to Hazardous Materials*. National Fire Protection Association, Quincy, MA, 1997.
- 68 Mackay, D.: *Multimedia Environmental Models, The Fugacity Approach*. Boca Raton, FL: Lewis Publishers, 2001.

**CHAPITRE V : DÉVELOPPEMENT DE RELATIONS  
QUANTITATIVES PROPRIÉTÉ-PROPRIÉTÉ (QPPR) POUR  
CALCULER DES VALEURS LIMITES D'EXPOSITION  
(VLE) ET DES RAPPORTS DE DANGER DE VAPEUR (VHR)  
POUR LES SOLVANTS ORGANIQUES**



Article accepté dans la revue « SAR and QSAR in Environmental Research », Vol 21 (7 & 8), 2010.

**Quantitative Property-Property Relationships for Computing Occupational Exposure Limits and Vapour Hazard Ratios of Organic Solvents**

M. Debia and K. Krishnan\*

Département de santé environnementale et santé au travail, Faculté de médecine, Université de Montréal, C.P. 6128 Succursale Centre-ville,  
Montréal, Québec H3C 3J7, Canada.

\* Corresponding author

**Keywords:** QPPR, partition coefficients, OEL, VHR, solvents, substitution

## 5.1 Abstract

Vapor Hazard Ratio (VHR) is used in solvent substitution to select the best replacement option regarding overexposure potential of solvents. However, VHR calculations are limited by the availability of Occupational Exposure Limits (OELs). The overall objective of this study was to develop Quantitative Property-Property Relationship (QPPR) approaches for computing OELs, in view of supporting the derivation of VHRs for solvents without OELs. QPPRs were developed for estimating OELs using a database of 88 solvents which have health-based Time-Weighted Average (TWA) OELs published by the American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Three surrogates of biotic lipid:air partition coefficients [n-octanol:air ( $K_{oa}$ ), olive oil:air ( $K_{oil_a}$ ) and fat:air ( $K_{fa}$ )] were selected for evaluating the descriptive/predictive relationship with OELs for solvents with local modes of action. For solvents with systemic modes of action, the prediction of OEL needs to consider quantitative differences in toxicokinetics (i.e. kinetic variability factor, KVF) and toxicological potency (i.e. effective internal concentration, EIC). The n-octanol:water ( $K_{ow}$ ), the oil:water ( $K_{oil_w}$ ) and the fat:water ( $K_{fw}$ ) partition coefficients were selected for evaluating the relationship with EICs. For local modes of action,  $K_{oa}$  is the most accurate predictor of OELs [ $OEL (ppm) = 10^{((-0.45 \times \log K_{oa}) + 3.65)}$ ;  $n=21$ ;  $r^2=0.71$ ;  $PRESS/SSY=0.36$ ;  $F=45.5$  with  $p<0.001$ ] and the mean ( $\pm$ SD) (range) of the recommended to predicted OELs was  $1.04 \pm 0.61$  (0.2-2.5). For systemic modes of action, KVFs and EICs vary in a range of 0.73 to 41.4  $\mu$ mol/L and 1.20 to 848  $\mu$ mol/L respectively.  $K_{ow}$  is an accurate predictor of calculated EICs [ $EIC (\mu\text{mol/L}) = 10^{((-1.16 \times \log K_{ow}) + 3.65)}$ ;  $n=27$ ;  $r^2=0.88$ ;  $PRESS/SSY=0.12$ ;  $F=181$  with  $p<0.001$ ] and 50% of the predicted OEL values were within

a factor of two of the recommended TWA OELs. Overall, 61% and 87% of the predicted VHRs were within a factor of two and five, respectively, of the calculated VHRs. The QPPR models developed in this study represent potentially useful tools for estimating provisional OELs for solvents lacking such guideline values. These provisional OELs are only developed to support initial estimations of VHR for dealing with the challenge of solvent substitution, where relative values rather than absolute values of OEL and vapour pressure, guide the hygienist in making pragmatic decisions for managing occupational health hazards.

## 5.2 Introduction

In occupational hygiene, a key preventive measure of occupational and environmental health hazard control strategies is “substitution” which requires a comparative analysis of the occupational risks of each solvent evaluated. Comparison among Volatile Organic Chemicals (VOCs) can be carried out using Overexposure Potential Indices (OPIs) [1]. These indices represent the intrinsic propensity of a substance to create an unacceptable exposure, based on the ratio between the volatility and the 8-h Occupational Exposure Limit (OEL). An evaluation of the available OPIs would indicate that the Vapour Hazard Ratio (VHR) is a simple and more easily accessible tool [1]. However, OPI calculations are limited by the availability of OELs. Since the majority of chemicals used in industry do not have legal or published OELs, it will not be possible to routinely calculate OPI for these substances.

The OEL (i.e., the Threshold Limit Value (TLV<sup>®</sup>)) developed by the American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) corresponds to the atmospheric concentration to which nearly all workers may be repeatedly exposed without adverse health effects [2]. Health-based OELs, including Time-Weighted Average (TWA) OELs proposed by the ACGIH, are derived either on the basis of human observations or from animal point of departures (PODs) (i.e., no observed adverse effect level (NOAEL), lowest observed adverse effect level (LOAEL)). In the absence of relevant human or animal data for identifying the point of departure, it is a real challenge to derive or propose an OEL.

Some alternative methods of use in data-poor conditions rely on the prediction of animal PODs (NOAEL, LOAEL) or toxicity benchmarks (e.g., the acute oral median lethal dose ( $LD_{50}$ ), median lethal concentration ( $LC_{50}$ )) [3,4]). However, these methods depend upon the availability and quality of toxicological data as well as the knowledge of mode of action [3]. Other approaches based on physicochemical data have also been published. For example, Alarie et al. [5] showed that the irritation potency ( $RD_{50}$ ) of nonreactive VOCs increased with decreasing vapor pressure or increasing lipophilicity. Since, nonreactive irritation is related to physical interaction rather than chemical interaction between vapors and biological receptors, the lipophilicity was found to be an important contributor [5]. The European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOX) task force reported that 74% of the variance in  $\log RD_{50}$  could be explained by two physicochemical parameters, namely,  $\log$  air-water partition coefficient ( $K_{aw}$ ) and n-octanol-water partition coefficient ( $K_{ow}$ ) [3]. Alarie et al. [6] and Luan et al. [7] also developed quantitative classification and regression models for predicting the  $RD_{50}$  of VOCs using several molecular descriptors. Overall, a strong correlation was reported between  $RD_{50}$  and TLV<sup>®</sup>s [8], suggestive of the possibility of estimating OELs on the basis of physicochemical parameters, particularly when sensory irritation is the critical effect.

Contrary to the irritants, the relationship between physicochemical properties and OELs of systemically-acting chemicals has not been explored. Several works have focused on the characterization of the toxicokinetics of inhaled VOCs, with the use of simple steady-state algorithms or more complex physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) models [9-12]. Even though the human blood concentrations associated with the OELs are known in several instances [13], the extent to which the inter-chemical differences in internal dose

and toxicological potency determine the variability of OELs has not been investigated. In this regard, Quantitative Property-Property Relationship (QPPR) modeling approaches may be useful to quantify effective internal concentrations of inhaled VOCs and predict OELs on the basis of their quantitative relationship to such critical internal concentrations.

The overall objective of this study was to develop QPPR approaches for computing OELs of irritants and systemic toxicants, in view of supporting the derivation of VHRs for solvents without OELs.

## 5.3 Methods

### 5.3.1 Chemicals

Solvents present in the French Solvex database ([http://www.inrs.fr/htm/bases\\_de\\_donnees.html](http://www.inrs.fr/htm/bases_de_donnees.html)) which have a TLV-TWA published by ACGIH were selected. Thus, only eighty-eight solvents were identified according to this. However, the solvents are representative of several classes such as aliphatic, aromatic and halogenated hydrocarbons, alcohols, glycols, ketones, esters, ethers and glycol ethers. Benzene and carbon tetrachloride were excluded due to the carcinogenicity notation. In accordance with the TLV<sup>®</sup> basis, the solvents were sub-divided according to irritant (local) and systemic modes of action. Among the 88 solvents, 27 solvents were identified as showing only systemic action, 24 as only irritants and 37 as both irritants and systemic toxicants. The TLV-TWA for these solvents and their basis are presented in Table 1.

### 5.3.2 Solvents with local modes of action

Three surrogates of biotic lipid:air partition coefficients, namely, n-octanol:air ( $K_{oa}$ ), olive oil:air ( $K_{oila}$ ) and fat:air ( $K_{fa}$ ) were selected for evaluating the descriptive/predictive relationship with OELs. Molecular structure-based estimates of  $K_{oa}$  were obtained from the EPI Suite software [14]. The values of  $K_{oila}$  were obtained from the literature [5,15 - 17]. The fat:air partition coefficients ( $K_{fa}$ ) which represent the equilibrium ratio of chemical concentration in the fat and air, were predicted using the following equation [18]:

$$K_{fa} = F_{nle} \times K_{oila} + F_w \times K_{wa} \quad (1)$$

where  $F_{nle}$  is the content of neutral lipid equivalents in the fat (weight/weight),  $F_w$  is the content of water equivalents in the fat (weight/weight) and  $K_{wa}$  is the water:air partition coefficient which was determined using the EPI Suite software [14]. Composition of human fat reported by Béliveau et al. [18] was used in the calculations ( $F_{nle}=0.80$ ;  $F_w=0.15$ ). Values of  $\log K_{oa}$ ,  $\log K_{oila}$  and  $\log K_{fa}$  for the solvents investigated in this study are presented in Table 1.

### 5.3.3 Solvents with systemic modes of action

For systemically-acting solvents, the prediction of OEL needs to consider quantitative differences in the toxicokinetics and toxicological potency. Initially, the substance-to-substance variability in internal dose per unit exposure concentration, reflective of the toxicokinetics, was computed; then the quantitative relationship between the effective internal dose of each substance and the corresponding OEL was evaluated.

#### 5.3.3.1 Modeling the relationship between internal dose and exposure concentration

Simple relationships between external and internal concentrations of VOCs have been developed on the basis of consideration of steady-state toxicokinetic principles [11]. Accordingly, the equation for predicting the internal concentration (IC), namely the blood concentration ( $\mu\text{mol/L}$ ), is as follows [11]:

$$IC = \frac{C_i}{\frac{1}{K_{ba}} + (0.26 \times E)} \quad (2)$$

with

$$E = \frac{V \max / Km}{Ql + (V \max / Km)} \quad (3)$$



where  $C_i$  is chemical concentration in inhaled air ( $\mu\text{mol/L}$ ),  $K_{ba}$  is the blood:air partition coefficient, 0.26 is the fraction of human cardiac output corresponding to blood flow to liver [18],  $E$  is the extraction ratio,  $V_{\text{max}}$  is the maximal velocity for metabolism and  $K_m$  is the Michaelis affinity constant.

In Equation 2, when  $C_i$  is set equal to unit exposure concentration (i.e.,  $1 \mu\text{mol/L}$ ) for all chemicals (Equation 4), it would yield a numerical value that might vary from one chemical to another, reflective of the difference in internal concentration or toxicokinetics (i.e., kinetic variability factor, KVF). Multiplying the KVF with the OEL ( $\mu\text{mol/L}$  air) of individual solvents provides an effective internal concentration (EIC), as shown below:

$$KVF = \frac{1}{\frac{1}{K_{ba}} + (0.26 \times E)} \quad (4)$$

$$EIC = OEL \times KVF \quad (5)$$

Values of  $K_{ba}$ ,  $V_{\text{max}}$  and  $K_m$  were obtained from the literature [16,18-24] (Table 2).

Since data of  $V_{\text{max}}$  and  $K_m$  are not available for the majority of solvents, an alternative calculation of EIC which does not take into account metabolic constants was investigated as follows:

$$EIC(2) = OEL \times KVF = \frac{OEL}{\frac{1}{K_{ba}}} \quad (6)$$

Upon simplification, the above equation becomes:

$$EIC(2) = OEL \times K_{ba} \quad (7)$$

The values of  $K_{ba}$  were predicted for the 27 solvents with systemic mode of action, as per Poulin and Krishnan [25]:

$$K_{ba} = [F_{nleb} \times K_{ow} \times K_{wa}] + [F_{wb} \times K_{wa}] \quad (8)$$

where  $F_{nleb}$  is the content of neutral lipid equivalents in the blood (weight/weight) and  $F_{wb}$  is the content of water equivalents in the blood (weight/weight). Composition of human blood reported by Poulin and Krishnan [25] was used in these calculations ( $F_{nle}=0.0033$ ;  $F_w=0.82$ ).

### ***5.3.3.2 Relationship between EICs and lipophilicity:water partition coefficients ( $K_{lw}$ )***

The n-octanol:water ( $K_{ow}$ ), the oil:water ( $K_{oilw}$ ) and the fat:water ( $K_{fw}$ ) partition coefficients were selected for evaluating the relationship with EICs. Data on  $K_{oa}$ ,  $K_{oila}$  and  $K_{fa}$  for specific chemicals were divided by their respective  $K_{wa}$  to obtain  $K_{ow}$ ,  $K_{oilw}$  and  $K_{fw}$ , respectively.

### ***5.3.3.3 OEL calculations***

The OELs were computed by dividing the effective internal concentration with the kinetic variability factor as follows:

$$OEL = \frac{EIC}{KVF} \quad (9)$$

The results of the QPPRs for EIC and KVF, developed in this study, were used to solve the above equation for each chemical. As per the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) rule of preferred values, decimals of the integers 1, 2 or 5,

corresponding to the 8h-OELs [26] were used. Thus, the predicted OELs and TWA OELs were also adjusted to the nearest value of decimals of the integers 1, 2 or 5.

### 5.3.4 VHR calculations

Subsequently, VHR for each chemical was calculated as follows:

$$VHR = \frac{C_{sat}}{OEL} = \frac{\frac{P_{vap}}{P_{atm}} \times 10^6}{OEL} \quad (10)$$

where  $C_{sat}$  is the saturated vapor concentration in ppm,  $P_{vap}$  is the vapor pressure at 25°C and  $P_{atm}$  is the atmospheric pressure. The VHR is unitless and the lower the index, the better the solvent. Vapor pressures are experimental values or estimated using the EPI Suite software [14]. The prediction model of U.S. EPA is based on a QPPR model which predicts vapor pressure from the boiling point. Thus, the *calculated* VHRs were determined using experimental values of vapor pressures and TWA OELs of ACGIH, whereas the *predicted* VHRs were calculated using QPPR-predicted vapor pressures and QPPR-predicted OELs.

### 5.3.5 Statistical analysis

Linear univariate regression analyses were carried out using SPSS v.17.0 [27]. Analyses of residuals were performed to identify potential outliers in the regression, using the general rule that studentized residuals must not exceed 2.

The Fisher statistic or variance ratio (F), which is defined as the ratio of the explained mean square to the residual mean square of the regression was also calculated as an indication of the fit of the regression equation to the data.

Cross-validation was also performed to evaluate QPPR models. The predictive residual sum of squares (PRESS) statistic over the sum of squares of the response values (SSY) was used as a general indication of the validity of the model and a ratio  $<0.4$  was considered to be a reasonable acceptance criterion to establish the validity of the model [18,28].

## 5.4 Results

### 5.4.1 Prediction of OELs for solvents with local modes of action

Table 3 presents the univariate regression equations for calculating logTWA OELs from  $\log K_{oa}$ ,  $\log K_{oila}$  and  $\log K_{fa}$  for those VOCs that were identified as only irritants or as irritants along with systemic mode of action (referred to as “all irritant” solvents). Figures 1 and 2 show the relationships between OELs and  $\log K_{oa}$  for these categories of irritants. Dicyclopentadiene, ethanol and benzyl chloride were identified as outliers in Figure 1 whereas propargyl alcohol, benzyl chloride, dicyclopentadiene, 1,2-dichloropropane and ethanol were identified as outliers of the regression depicted in Figure 2. The  $r^2$  values varied between 0.39 and 0.71; however the Fisher statistics (F) indicate validity of these regression equations at the 0.01 confidence level. Only the two regressions using  $K_{oa}$  exhibited values of PRESS/SSY lower than the suggested benchmark value of 0.4 for an adequate QPPR model.

Based on the regression equations presented in Table 3, the following equation can be applied to estimate OELs for irritants:

$$OEL (ppm) = 10^{(-0.45 \times \log K_{oa} + 3.65)} \quad (11)$$

Table 4 presents the recommended TWA OELs of ACGIH, the predicted OELs using the regression with  $K_{oa}$  (Equation 11) and ratios between recommended and predicted OELs for the 21 solvents with irritant mode of action. The mean ( $\pm$ SD) (range) of the recommended to predicted OELs was  $1.04 \pm 0.61$  (0.2-2.5). Overall, 16 solvents of the 21 were within a factor of two of the recommended TWA OELs.

## 5.4.2 Prediction of OELs for solvents with systemic modes of action

### 5.4.2.1 Calculations of KVF and EIC

Results of KVF and EIC for the 16 solvents with systemic mode of action, which have human metabolic constants (Table 2), are presented in Table 5. KVFs vary from 0.73 to 41.4, indicating that a unit atmospheric concentration of these solvents results in internal concentrations that vary by up to a factor of 56. In turn, the EIC for these solvents varies from 1.2  $\mu\text{mol/L}$  to 848  $\mu\text{mol/L}$ . Figure 3 presents the relationship between TWA OELs and EICs, which explains 78% of the variance of TWA OELs. Figure 4 presents the EICs calculated for cyclohexane, 1,1-dichloroethane, xylenes and ethylbenzene which have the same OEL of 4.1  $\mu\text{mol/L}$  (100 ppm), but EICs varying between 4.1  $\mu\text{mol/L}$  and 22.6  $\mu\text{mol/L}$ .

### 5.4.2.2 Modeling of EIC

Table 6 presents the univariate regression equations for calculating logEICs from log $K_{ow}$ , log $K_{oilw}$  and log $K_{fw}$ . All regressions were statistically significant; however, all the regressions exhibited values of PRESS/SSY higher than the benchmark value of 0.4. In the present study, the EICs were predicted based on the following equation (Figure 5) :

$$EIC (\mu\text{mol/L}) = 10^{(-0.46 \times \log K_{ow} + 1.90)} \quad (12)$$

#### 5.4.2.3 Modeling of EIC(2)

The univariate regression for predicting logEIC(2) from logK<sub>ow</sub> for the 27 solvents with systemic mode of action is presented in Figure 6. The relation is highly significant with r<sup>2</sup> of 0.88, F=181 (P<0.001) and PRESS/SSY=0.12. EICs were predicted as:

$$EIC (2) (\mu\text{mol/L}) = 10^{(-1.16 \times \log K_{ow} + 3.65)} \quad (13)$$

#### 5.4.2.4 Predicted OELs using KVF and EIC

The OELs predicted using KVF and EIC are compared with the available OELs of ACGIH in Tables 7 and 8 for the 16 solvents with metabolic constants and for the 27 solvents with systemic mode of action, respectively. The mean (±SD) (range) of the recommended to predicted OELs for the 16 solvents with metabolic constants was 1.44 ± 0.79 (0.2-10) and 10 of the 16 predicted values were within a factor of two of the recommended TWA OELs. The mean (±SD) (range) of the recommended to predicted OELs for the 27 solvents with systemic mode of action was 2.76 ± 0.83 (0.1-20) and 14 of the 27 solvents were within a factor of two of the recommended TWA OELs.

#### 5.4.3 VHR calculations

VHRs were predicted using the predicted OELs for 76 solvents with TWA OELs between 10 ppm and 500 ppm. The relationship between the predicted and calculated VHR is presented in Figure 7. Overall, 61% and 87% of the predicted VHRs were within a factor of two and five, respectively, of the calculated VHRs.

## 5.5 Discussion

The establishment of VHR for solvents lacking OELs is a major issue in occupational hygiene. While thousands of chemicals exist in the workplace, only a small portion of them have health-based OELs. Previous works have mostly focused on establishing chemical property-based models for toxicological endpoints such as NOAEL and LOAEL. However, the existing OELs (e.g. TLV-TWA) present uniquely valuable set of data upon which to develop predictive or descriptive models for the purpose of developing VHRs in data-poor situations. In this regard, the present study has investigated the use of physicochemical and/or metabolic parameters as a basis for developing property-property relationships for deriving initial estimates of OELs and thereby VHR, for data-poor substances.

### 5.5.1 Prediction of OELs for solvents with local modes of action

The consideration of lipid:air partition coefficient ( $K_{la}$ ) alone appears to be good predictor of OELs for solvents with an irritant mode of action. Among the three  $K_{la}$  studied,  $K_{oa}$  is the most accurate predictor of OELs. Quantitative relationships between  $RD_{50}$  and lipophilicity have been reported [5]. Alarie et al. [5] and Abraham et al. [15] imparted a mechanistic interpretation for this relation, based on the nature and characteristic of association with receptor (i.e., nonreactive & lipophilic). Whereas a strong correlation between  $0.03 \times RD_{50}$  and  $TLV^{\text{®}}$ s has been reported for 89 chemicals [8], the present study has evaluated and characterized a direct relationship between lipophilicity and TWA OELs. This study has also shown that the ratio between predicted and recommended OELs is between 0.2 and 2.5 for the 21 solvents with an irritant mode of action. These factors are smaller than those reported by ECETOC for irritants (e.g., > factor of 10) [3]. The



regression equation (Equation 11) for irritants developed in the present study is pragmatic – particularly for data-poor solvents which have a local mode of action - given that the only input parameter ( $K_{oa}$ ) is readily available (e.g., EPA/EPI Suite software).

### **5.5.2 Prediction of OELs for solvents with systemic modes of action**

For those solvents for which OEL is based on systemic effects, the toxicokinetic aspects were taken into account to estimate provisional OELs. Toxicokinetic considerations explain why, for the same exposure concentration, the internal concentration differs between solvents. Thus, for the same OEL, solvents with a high extraction ratio (or high metabolic clearance) and a low  $K_{ba}$  (i.e., high pulmonary clearance) (ex. cyclohexane) will have lower EICs than the solvents with a relatively low hepatic extraction ratio and a high  $K_{ba}$  (ex. ethylbenzene) (Figure 4). Consequently, for the substances investigated in this study, the KVF varied by as much as a factor of 57, as shown in Table 5. This observation indicates that consideration of toxicokinetic aspects, as done in this study, could account for variability of OELs by as much as a factor of 50, even for substances with similar intrinsic toxicity.

The toxicological potency appears to be more important than the toxicokinetic aspect, as it relates to the underlying variability of OELs between chemicals. The observed variability of EIC by about a factor of 700 (Table 5) attests to this effect. In effect, the variability in EIC values explains 78% of the variance associated with TWA OELs (Figure 3). Predictability of the EICs of chemicals is certainly a challenge. However, our results show

that it is possible to establish an association between EICs and  $\log K_{ow}$  (Eqns. 12 & 13). Predicted OELs differed from the TWA OELs (ACGIH) by a factor ranging from 0.2 to 10 when using  $K_{ba}$  and metabolic constants, but the range was higher (0.1-20) when using only  $K_{ba}$ . With the availability of structure-activity type models for predicting metabolic constants [16, 18, 29], it might become feasible to develop OELs with the appropriate consideration of both pulmonary and metabolic clearance of the solvents of interest. A part of the discrepancy between the predicted and recommended OELs might be due to modes of action (related to for examples carcinogenicity, reproductive and developmental toxicity) that may not be adequately captured by the generic model based on effective internal concentration.

The observed discrepancy between calculated and predicted VHRs (Figure 7) could be due to prediction error associated with the OEL or vapour pressure. Since the accuracy of the vapor pressure model of U.S. EPA is quite reasonable ( $r^2=0.91$ ) [14], these variations can, thus, mostly be attributed to the lower accuracy of the OEL modeling approaches of this study (e.g.,  $r^2=0.71$ ). Considering the uncertainty associated with the QPPR approaches, and the fact that OELs of new substances lacking data cannot be predicted with accuracy, the following approaches can be evaluated for their implementation in view of computing VHRs: (i) use the QPPR-derived OELs and VHRs only for relative ranking or screening of substances, without attributing particular attention to the numerical values; (ii) computation and use of a factor for accounting for the uncertainty associated with the model extrapolation (e.g., a value of 2.5 based on median prediction error or 10 based on 95<sup>th</sup> percentile value); (iii) the use of a parallelogram approach [30] in which the OEL (and

therefore VHR) for a new substance is “corrected” on the basis of the relationship between predicted and ACGIH recommended OELs for a certain number of similar solvents.

In the case of QPPRs, QSARs or any animal-alternative approaches intended to predict OELs, some generic limitations apply. First, the limitation associated with the size of the database used for deriving the quantitative models [4, 31]. Second, the models developed in this study cannot be applied to solvents classified as carcinogens, mutagens, or reproductive toxicants (CMR). In industrial hygiene, exposure to carcinogens is generally considered as being subject to the ALARA (“As Low As Reasonably Achievable”) principle [2]. Expanding the ALARA principle to include mutagens and reproductive toxicants is one way of preventing worker exposure to these products. Substitution of these chemicals appears one of the key preventive measures of occupational health hazard control strategies. Substitution is encouraged or is mandatory in several jurisdictions, e.g. in Canada and Quebec for carcinogens, in the European Union for carcinogens and mutagens, and in France for CMR substances [32-35]. Thus, it is not necessary to predict OELs for these substances since their exposures would be reduced as much as possible at the workplaces and would not be considered as alternatives in solvent substitution. Furthermore, ECETOC has compared several tools or software of use in predicting carcinogenicity, and concluded that the free Oncologic system was essentially the leading tool in the field of commercial systems [30]. Third, the form and nature of the toxic moiety responsible might vary as a function of the mode of action for specific systemic toxicities; the present model uses the blood concentration of the parent chemical as the appropriate surrogate of tissue exposure to the toxic moiety for all chemicals, as the starting point for

the intended purposes of this study. In this regard, future efforts might verify the need and impact of the consideration of the rate of formation and clearance of specific metabolites, and investigate their use in associating with the OELs. Finally, another important limitation of the current models relates to their ability to classify new substances as being irritants or systemic toxicants. When no information is available, it could be difficult to choose the correct QPPR model to apply. Irritant potential is often the most relevant effect, forming the basis of OELs. For example, 60 of the 88 solvents (68%) have a TLV based only or in part on irritation mode of action. It might therefore be useful to consider using the QPPR for local mode of action as the interim, default method.

### **5.5.3 Illustration of the use of QPPR modeling approaches for computing OEL and VHR in solvent substitution**

In occupational hygiene, VHR calculations are recommended to compare alternatives in solvent substitution [1]. Since several solvents have no legal or recommended OEL, it is not possible to calculate OPI for these substances; as in the case study of solvent substitution in the cleaning of high voltage circuit breakers where it has not been possible to calculate VHR for the Skysol (a mixture of saturated hydrocarbons and MMB (3-methoxy-3-methyl-1-butanol)) because of the absence of OEL for MMB [36]. Only the ocular and the cutaneous irritations were reported in a toxicological survey regarding MMB [37]. Using the QPPR approach proposed in this paper (Eqn. 11), a provisional OEL of 2 ppm was estimated for MMB using a value of  $\log K_{oa}$  of 5.86 obtained with the EPI Suite software [14]. The value of 2 ppm indicates that MMB has a high capacity of local mode of action. VHR of 617 is thus calculated for MMB using a vapor pressure of 125 Pa at 25°C

and VHR of 128 is calculated for the solvent mixture using a molar fraction of 0.2 for MMB. Comparison with the other alternatives, indicates that the Skysol is not the better option considering the risk by inhalation since all the other alternatives had values of VHR lower than 50 [1].

## 5.6 Conclusion

The QPPR models developed in this study represent potentially useful tools for estimating provisional OELs for solvents lacking such guideline values. However, the predicted OEL values should not be considered as recommended OELs to assess occupational exposures in the regulatory context. Rather, these provisional OELs are only developed to support initial estimations of VHR for dealing with the challenge of solvent substitution, where relative values rather than absolute values of OEL and vapour pressure, guide the hygienist in making pragmatic decisions for managing occupational health hazards.

**Table 1. Values of logTWA OELs, the corresponding basis (irritation (irr) and/or systemic (sys)), logK<sub>oa</sub>, logK<sub>oila</sub> and logK<sub>fa</sub> for 88 solvents**

C.A.S.	Solvents	logTWA OELs <sup>a</sup>	Irr <sup>b</sup>	Sys <sup>b</sup>	logK <sub>oa</sub> <sup>c</sup>	logK <sub>oila</sub> <sup>d</sup>	logK <sub>fa</sub> <sup>e</sup>
107-19-7	Propargyl alcohol	-1.39	X	X	3.95	-	-
138-22-7	n-Butyl lactate	-0.70	X	X	4.91	-	-
75-12-7	Formamide	-0.39	X	X	5.74	-	-
106-46-7	p-Dichlorobenzene	-0.39	X	X	4.45	4.43	4.33
78-87-5	Propylene dichloride	-0.39	X	X	2.92	2.80	2.70
96-18-4	1,2,3-Trichloropropane	-0.39	X	X	4.12	-	-
141-79-7	Mesityl oxide	-0.22	X	X	4.19	-	-
100-42-5	styrene	-0.09	X	X	3.90	3.68	3.58
127-91-3	Beta-Pinene	-0.09	X	X	3.34	3.63	3.53
13466-78-9	$\alpha$ -3-Carene	-0.08	X	X	3.74	3.70	3.60
8006-64-2	Turpentine	-0.09	X	X	3.78	-	-
80-56-8	$\alpha$ -Pinene	-0.09	X	X	3.75	3.46	3.36
108-11-2	Methyl isobutyl carbinol	0.00	X	X	4.42	3.30	3.22
95-50-1	o-Dichlorobenzene	0.00	X	X	4.54	4.60	4.50
98-83-9	alpha-Methyl styrene	0.30	X	X	4.46	4.10	4.00
98-82-8	Cumene	0.30	X	X	3.99	3.79	3.69
108-93-0	Cyclohexanol	0.30	X	X	4.98	3.86	3.82
108-10-1	Methyl isobutyl ketone	0.30	X	X	3.56	2.97	2.89
110-12-3	Methyl isoamyl ketone	0.30	X	X	4.06	3.49	3.40
100-41-4	Ethyl benzene	0.61	X	X	3.64	3.49	3.39
106-42-3	p-Xylène	0.61	X	X	3.75	3.53	3.43
108-38-3	m-Xylene	0.61	X	X	3.73	3.56	3.46
1330-20-7	Xylene	0.61	X	X	3.79	3.56	3.46
95-47-6	o-Xylene	0.61	X	X	3.79	3.64	3.54
78-92-2	sec-Butanol	0.61	X	X	4.04	2.99	3.08
107-98-2	1-Methoxy-2-propanol	0.61	X	X	3.94	2.84	3.66
108-21-4	Isopropyl acetate	0.61	X	X	3.22	2.69	2.61
75-34-3	1,1-Dichloroethane	0.61	X	X	2.43	2.27	2.17
78-93-3	Methyl ethyl ketone	0.91	X	X	2.92	2.30	2.35
79-20-9	Methyl acetate	0.91	X	X	2.51	2.00	2.05
540-59-0	1,2-Dichloroethylene	0.91	X	X	2.64	1.81	1.72
108-87-2	Methylcyclohexane	1.21	X	X	2.37	2.82	2.72
142-82-5	Heptane	1.21	X	X	2.75	2.59	2.49
60-29-7	Ethyl ether	1.21	X	X	2.19	1.80	1.73
107-83-5	2-Methyl pentane	1.30	X	X	1.37	2.01	1.91
96-14-0	3-Methyl pentane	1.30	X	X	1.76	2.07	1.97
67-64-1	Acetone	1.30	X	X	2.60	1.92	2.24
100-44-7	Benzyl chloride	-1.39	X		4.07	-	-
77-73-6	Dicyclopentadiene	-0.70	X		2.75	-	-
98-00-0	Furfuryl alcohol	-0.39	X		5.77	-	-
140-11-4	Benzyl acetate	-0.39	X		5.30	-	-
71-36-3	n-Butanol	-0.09	X		4.32	2.94	3.05
111-76-2	2-Butoxyethanol	-0.09	X		5.01	3.95	3.97
108-94-1	Cyclohexanone	-0.09	X		4.24	3.83	3.76
108-83-8	Diisobutyl ketone	0.00	X		4.88	4.20	4.10
78-83-1	Isobutanol	0.30	X		4.16	2.74	2.91

123-42-2	Diacetone alcohol	0.30	X	4.63	-	-
123-92-2	Isopentyl acetate	0.30	X	3.87	3.55	3.45
71-23-8	n-Propanol	0.61	X	3.77	2.50	2.88
123-51-3	Isoamyl alcohol	0.61	X	4.40	3.17	3.16
107-31-3	Methyl formate	0.61	X	2.07	1.56	1.66
123-86-4	n-Butyl acetate	0.78	X	3.72	3.20	3.11
110-19-0	Isobutyl acetate	0.78	X	3.51	3.11	3.02
67-63-0	2-Propanol	0.91	X	3.53	2.16	2.76
563-80-4	Methyl isopropyl ketone	0.91	X	3.24	-	-
109-60-4	n-Propyl acetate	0.91	X	3.29	3.20	3.11
105-46-4	sec-Butyl acetate	0.91	X	3.49	3.20	3.11
108-20-3	Isopropyl ether	1.00	X	2.50	-	-
111-65-9	n-Octane	1.08	X	3.06	3.04	2.94
141-78-6	Ethyl acetate	1.21	X	2.99	2.33	2.30
64-17-5	Ethanol	1.61	X	3.38	1.96	2.91
110-49-6	2-Methoxyethyl acetate	-2.39		X	5.00	-
110-80-5	2-Ethoxyethanol	-0.70		X	4.40	2.98
111-15-9	2-Ethoxyethyl acetate	-0.70		X	4.47	3.75
68 12 2	Dimethylformamide	-0.39		X	4.51	3.46
127-19-5	N,N-Dimethylacetamide	-0.39		X	5.50	3.90
541-85-5	Ethyl amyl ketone	-0.39		X	4.23	4.00
108-90-7	Chlorobenzene	-0.39		X	3.74	3.46
107-06-2	Ethylene dichloride	-0.39		X	2.80	2.56
67-66-3	Chloroform	-0.39		X	2.79	2.60
79-00-5	1,1,2-Trichloroethane	-0.39		X	3.36	2.47
79 01 6	Trichloroethylene	-0.39		X	2.82	2.79
108-88-3	Toluene	-0.09		X	3.30	3.08
123-91-1	1,4-Dioxane	-0.09		X	3.44	2.83
112-07-2	2-Butoxyethyl acetate	-0.09		X	5.22	-
25551-13-7	Trimethyl benzene	0.00		X	3.87	-
109-59-1	2-Isopropoxyethanol	0.00		X	4.48	3.45
127-18-4	Tetrachloroethylene	0.00		X	3.54	3.25
110-54-3	n-Hexane	0.30		X	2.03	2.16
75 09 2	Dichloromethane	0.30		X	2.13	2.15
110-82-7	Cyclohexane	0.61		X	2.65	2.47
8052-41-3	Stoddard solvent	0.61		X	2.69	-
75-65-0	tert-Butanol	0.61		X	3.78	2.27
111-84-2	Nonane	0.91		X	3.51	3.48
67-56-1	Methanol	0.91		X	2.96	1.47
71-55-6	Methyl chloroform	1.15		X	2.64	2.49
109-66-0	Pentane	1.38		X	1.68	1.71
78-78-4	Isopentane	1.38		X	0.96	1.60

<sup>a</sup> 8 hour, time-weighted average from the American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) [2] in µmol/L

<sup>b</sup> Threshold limit values basis – Irr=Irritant and Sys=Systemic

<sup>c</sup> From Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v[3.20] (U.S. EPA [14])

<sup>d</sup> From Alarie et al. [5], Abraham et al. [15], Gargas et al. [16] and Klopman et al. [17]

<sup>e</sup>  $K_{f,a} = F_{nle} \times K_{oil,a} + F_w \times K_{w,a}$



**Table 2. Human metabolic kinetic constants**

Solvents	Vmax <sup>a</sup> (mg/kg/h)	Km <sup>b</sup> (mg/L)	K <sub>ba</sub> <sup>c</sup>
Dichloromethane	6.25	0.75	2.64
Tetrachloroethylene	0.15	0.30	7.43
Toluene	4.80	0.55	9.2
Xylenes	8.40	0.20	8.94
Styrene	8.36	0.36	26.4
Chloroform	14.9	1.50	15.6
Trichloroethylene	15.7	0.445	10.3
Ethylbenzene	7.3	1.39	28
1,1,2-Trichloroethane	7.7	0.78	58
1,2-Dichloroethane	3.15	0.25	21.6
Acetone	3.5	10	260
Cyclohexane	12.4	0.43	1.3
1,1-Dichloroethane	7.5	0.2	11.2
Methanol	15.4	33.92	1349
Methyl ethyl ketone	2.16	0.144	125
n-Hexane	1.35	0.4	0.8

<sup>a</sup> Maximal velocity for metabolism – Vmax (mg/h)=Vmaxc\*BW<sup>0.75</sup> where BW = Body Weight

<sup>b</sup> Michaelis-Menten constant

<sup>c</sup> Data are from Gargas et al. [16], Béliveau et al. [18], Ali and Tardif [19], Clewell et al. [20], Horton et al. [21], Liira et al. [22], Pelekis et al. [23], and Perico et al. [24]

**Table 3. Regressions for predicting log TWA from the logK<sub>oa</sub>, logK<sub>oila</sub> and logK<sub>fa</sub> for only irritants and all irritants**

Variable	n	Intercept	Slope	r <sup>2</sup>	PRESS/SSY	F	p-value (F)
Only irritants							
K <sub>oa</sub>	21	3.65	-0.45	0.71	0.36	45.5	<0.001
K <sub>oila</sub>	17	3.29	-0.43	0.39	0.89	9.45	0.008
K <sub>fa</sub>	15	4.26	-0.73	0.58	0.44	18.1	0.001
All irritants							
K <sub>oa</sub>	56	3.51	-0.45	0.64	0.37	95.7	<0.001
K <sub>oila</sub>	47	3.41	-0.48	0.56	0.46	56.8	<0.001
K <sub>fa</sub>	46	3.43	-0.49	0.55	0.47	54.0	<0.001

**Table 4. Recommended and predicted OELs for 21 solvents with irritant mode of action**

C.A.S.	Solvents	Recommended OELs * (ppm)	Predicted OELs * (ppm)	Ratios between recommended and predicted OELs
98-00-0	Furfuryl alcohol	10	10	1
140-11-4	Benzyl acetate	10	20	0.5
71-36-3	n-Butanol	20	50	0.4
111-76-2	2-Butoxyethanol	20	20	1
108-94-1	Cyclohexanone	20	50	0.4
108-83-8	Diisobutyl ketone	20	20	1
78-83-1	Isobutanol	50	50	1
123-42-2	Diacetone alcohol	50	50	1
123-92-2	Isopentyl acetate	50	100	0.5
71-23-8	n-Propanol	100	100	1
123-51-3	Isoamyl alcohol	100	50	2
107-31-3	Methyl formate	100	500	0.2
123-86-4	n-butyl acetate	100	100	1
110-19-0	Isobutyl acetate	100	100	1
67-63-0	2-propanol	200	100	2
563-80-4	Methyl isopropyl ketone	200	200	1
109-60-4	n-Propyl acetate	200	200	1
105-46-4	sec-Butyl acetate	200	100	2
108-20-3	Isopropyl ether	200	500	0.4
111-65-9	n-Octane	200	200	1
141-78-6	Ethyl acetate	500	200	2.5

\* OELs of ACGIH [2] which are normalized according to the rule of preferred value of SCOEL, using decimals of the integers 1, 2 or 5.

**Table 5. Calculated EICs and KVF's for 16 solvents with systemic modes of action**

Solvents	EIC ( $\mu\text{mol/L}$ )	KVF
n-Hexane	1.50	0.73
Cyclohexane	4.10	1.00
Trichloroethylene	1.20	2.93
1,1-Dichloroethane	12.6	3.09
Chloroform	1.29	3.14
Dichloromethane	7.16	3.50
Xylenes	14.9	3.64
1,2-Dichloroethane	33.8	4.13
Toluene	3.40	4.16
Styrene	3.41	4.17
Methylethylketone	38.6	4.72
1,1,2- Trichloroethane	2.04	4.99
Ethylbenzene	22.6	5.52
Tetrachloroethylene	8.16	7.98
Methanol	309	37.8
Acetone	848	41.4

**Table 6. Regressions for predicting log EIC from the logK<sub>ow</sub>, logK<sub>oilw</sub> and logK<sub>fw</sub> for 16 solvents with systemic modes of action**

Variable	n	Intercept	Slope	r <sup>2</sup>	PRESS/SSY	F	p-value (F)
K <sub>ow</sub>	16	1.93	-0.46	0.53	0.54	16.1	<0.001
K <sub>oilw</sub>	16	1.62	-0.37	0.54	0.51	16.4	<0.001
K <sub>fw</sub>	16	1.72	-0.42	0.49	0.58	15.5	<0.001

**Table 7. Recommended and predicted OELs for the 17 solvents with systemic modes of action using EIC**

Solvents	Recommended OELs * (ppm)	Predicted OELs * (ppm)	Ratio between recommended and predicted OELs
Trichloroethylene	10	50	0.2
Chloroform	10	50	0.2
1,1,2-Trichloroethane	10	50	0.2
Toluene	20	20	1
Styrene	20	20	1
Tetrachloroethylene	20	10	2
n-Hexane	50	50	1
Dichloromethane	50	100	0.5
Cyclohexane	100	50	2
1,1-Dichloroethane	100	100	1
Xylenes	100	20	5
Ethylbenzene	100	10	10
1,2-Dichloroethane	200	100	2
Methylethylketone	200	200	1
Methanol	200	100	2
Acetone	500	50	10

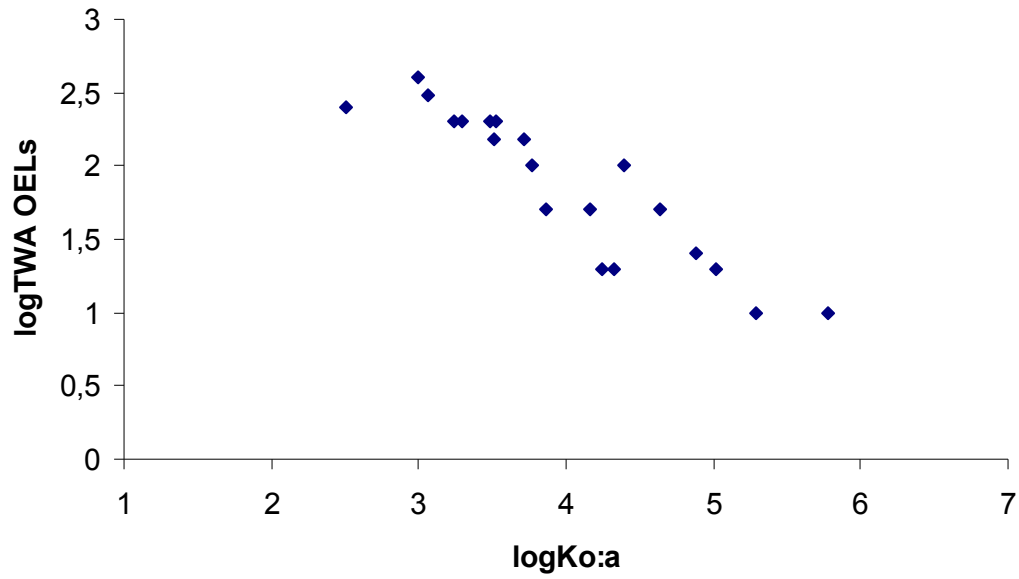
\* OELs of ACGIH [2] which are normalized according to the rule of preferred value of SCOEL, using decimals of the integers 1, 2 or 5.

**Table 8. Recommended and predicted OELs for the 27 solvents with systemic modes of action using EIC(2)**

Solvents	Recommended OELs * (ppm)	Predicted OELs * (ppm)	Ratio between recommended and predicted OELs
2-Methoxyethyl acetate	0.1	1	0.1
2-Ethoxyetanol	5	5	1
2-Ethoxyethyl acetate	5	5	1
Dimethylformamide	10	5	2
N,N-Dimethylacetamide	10	1	10
Ethyl amyl ketone	10	5	2
Chlorobenzene	10	10	1
Ethylene dichloride	10	100	0.1
Chloroform	10	100	0.1
1,1,2-Trichloroethane	10	20	0.5
Trichloroethylene	10	50	0.2
toluene	20	20	1
1,4-Dioxane	20	20	1
2-Butoxyethyl acetate	20	1	20
Trimethyl benzene	20	5	4
2-Isopropoxyethanol	20	5	4
tetrachloroethylene	20	10	2
n-Hexane	50	200	0.25
Dichloromethane	50	500	0.1
Cyclohexane	100	50	2
Stoddard solvent	100	50	2
tert-Butanol	100	20	5
Nonane	200	20	10
Methanol	200	100	2
Methyl chloroform	200	100	2
Pentane	500	500	1
Isopentane	500	2000	0.25

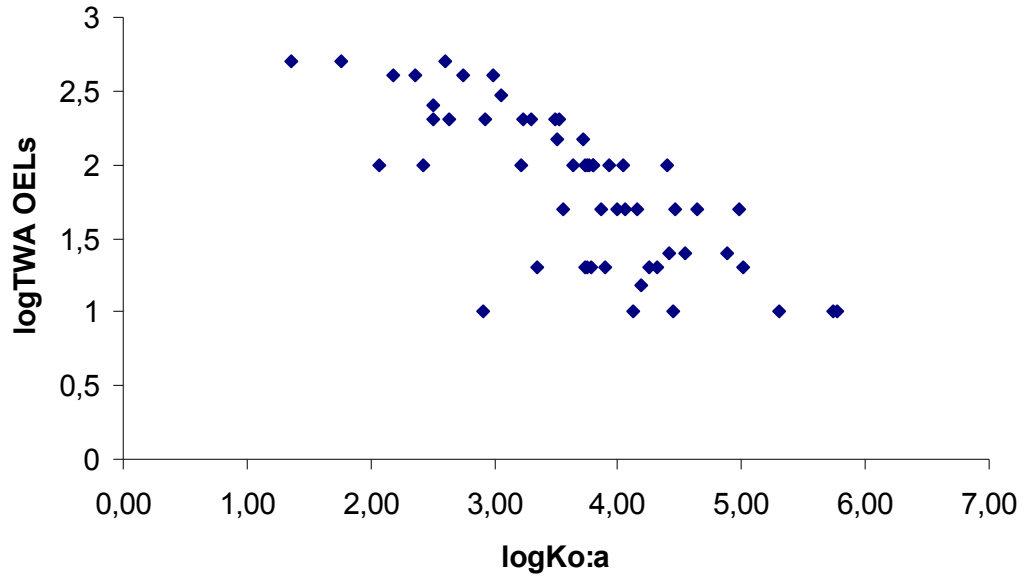
\* OELs of ACGIH [2] which are normalized according to the rule of preferred value of SCOEL, using decimals of the integers 1, 2 or 5.

**Figure 1. Relationship between  $\log K_{oa}$  and  $\log TWA$  OELs for solvents with irritant modes of action**

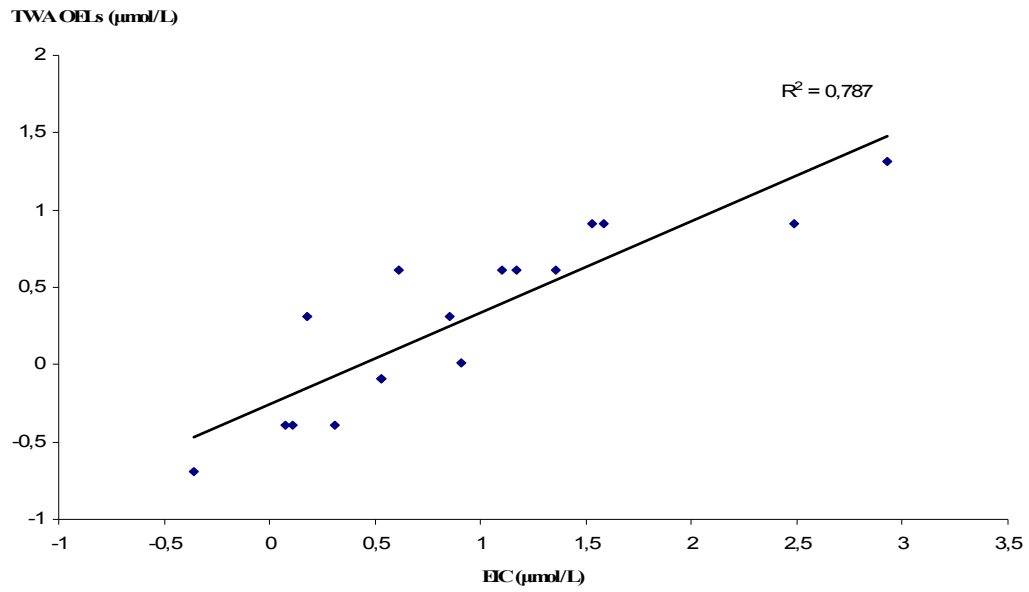




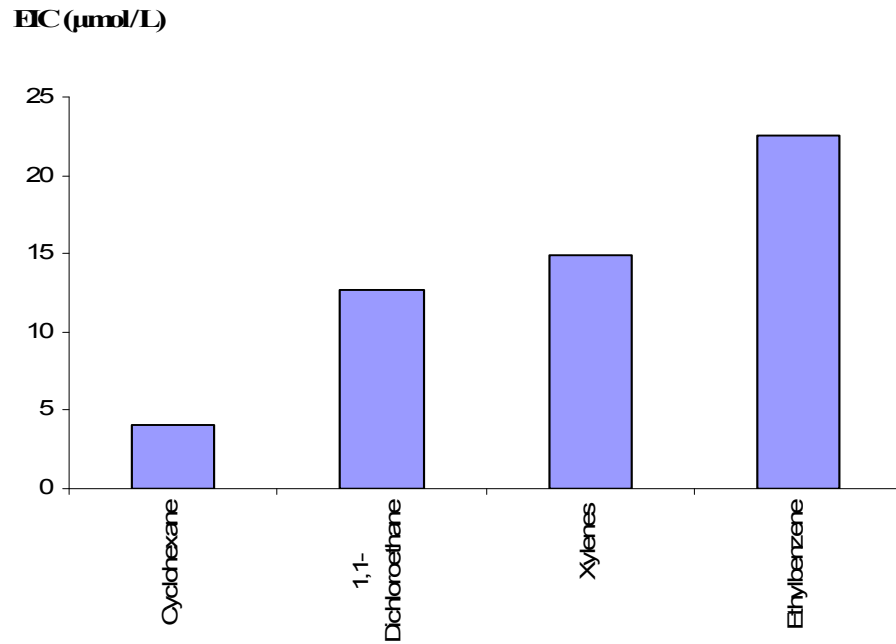
**Figure 2. Relationship between  $\log K_{oa}$  and  $\log TWA$  OELs for all solvents with irritant modes of action**



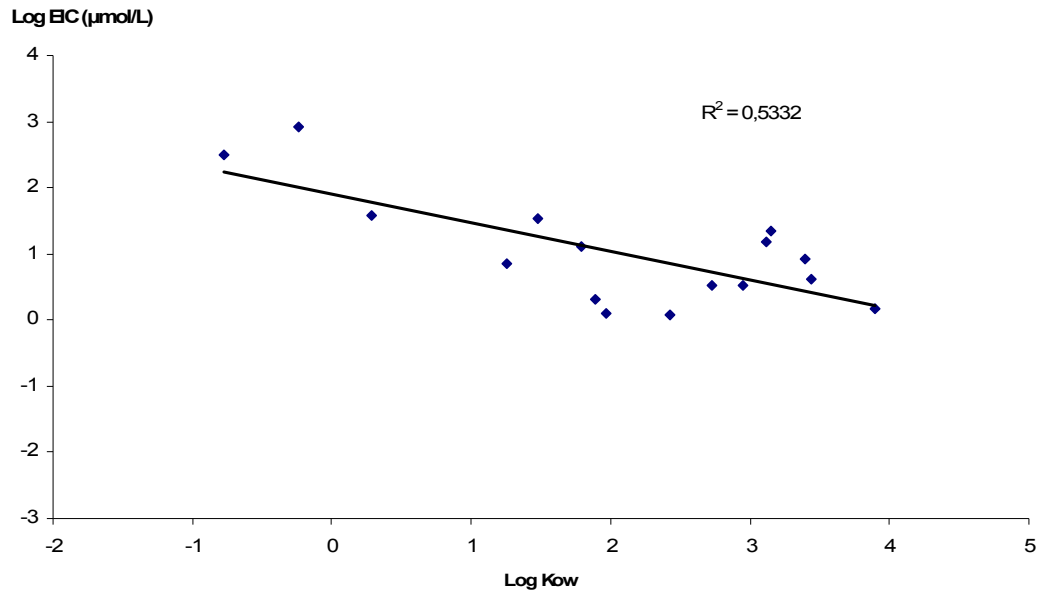
**Figure 3. Relationship between logTWA OELs and logEICs for 16 solvents with systemic modes of action**



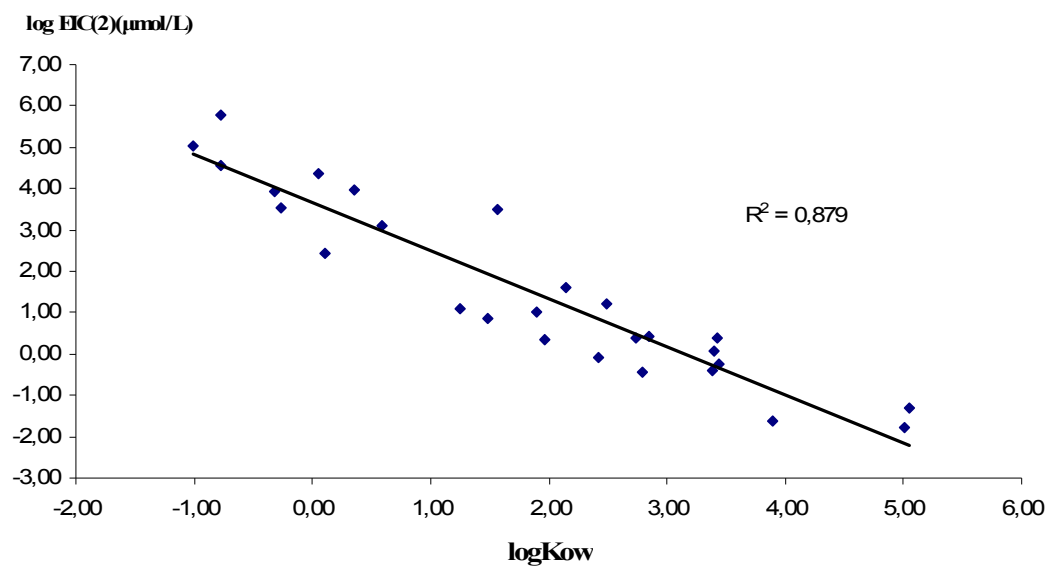
**Figure 4. EICs for cyclohexane, 1,1-Dichloroethane, xylenes and ethylbenzene which have the same value of OEL (100 ppm, 4.1  $\mu\text{mol/L}$ )**



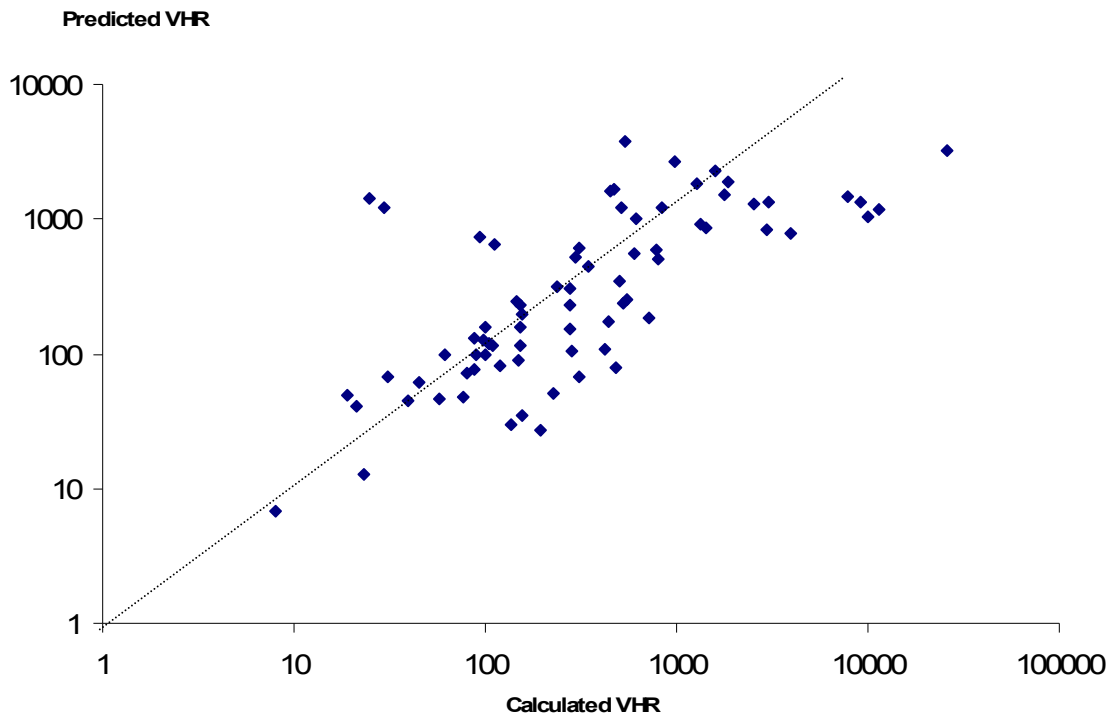
**Figure 5. Relationship between  $\log K_{ow}$  and  $\log EICs$  for 16 solvents with systemic modes of action**



**Figure 6. Relationship between  $\log K_{ow}$  and  $\log EIC(2)s$  for 27 solvents with systemic modes of action**



**Figure 7. Relationship between predicted and calculated VHRs**



## 5.7 References

- [1] M. Debia, D. Bégin, and M. Gérin. *Comparative Evaluation of Overexposure Potential Indices used in Solvent Substitution*. *Ann Occup Hyg.* 53 (2009), pp. 391-401.
- [2] ACGIH. *TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup> Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices*. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, OH., 2009.
- [3] ECETOC. *Guidance for Setting Occupational Exposure Limits: Emphasis on Data-Poor Substances - Technical Report No. 101*. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, Brussels, 2006.
- [4] DA. Whaley, MD. Attfield, EJ Bedillion, KM. Walter, and Q. Yi. *Regression Method to Estimate Provisional TLV / WEEL-equivalents for Non-carcinogens*. *Ann Occup Hyg.* 44 (2000), pp. 361-374.
- [5] Y. Alarie, GD. Nielsen, J. Andonian-Haftvan, and MH. Abraham. *Physicochemical properties of nonreactive volatile organic chemicals to estimate RD50: alternatives to animal studies*. *Toxicol Appl Pharmacol.* 134 (1995), pp. 92-99.
- [6] Y. Alarie, M. Schaper, GD. Nielsen, and MH. Abraham. *Structure-activity relationships of volatile organic chemicals as sensory irritants*. *Arch Toxicol.* 72 (1998), pp. 125-140.

- [7] F. Luan, W. Ma, X. Zhang, H. Zhang, M. Liu, Z. Hu, and BT. Fan. *Quantitative structure-activity relationship models for prediction of sensory irritants (logRD50) of volatile organic chemicals*. Chemosphere. 63 (2006), pp. 1142-1153.
- [8] M. Schaper. *Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits*. Am Ind Hyg Assoc J. 54 (1993), pp. 488-544.
- [9] JL. Delic, PD. Lilly, AJ. MacDonald, and GD Loizou. *The utility of PBPK in the safety assessment of chloroform and carbon tetrachloride*. Regul Toxicol Pharmacol. 32 (2000), pp. 144-155.
- [10] PR. Gentry, TR. Covington, ME. Andersen, and HJ. Clewell. *Application of a physiologically based pharmacokinetic model for isopropanol in the derivation of a reference dose and reference concentration*. Regul Toxicol Pharmacol. 36 (2002), pp. 51-68.
- [11] M. Pelekis, D. Krewski, and K. Krishnan. *Physiologically based algebraic expressions for predicting steady-state toxicokinetics of inhaled vapors*. Toxicol Methods. 7 (1997), pp. 205-225.
- [12] U.S. EPA (ed.). *Approaches for the Application of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Models and Supporting Data in Risk Assessment (Final Report)*. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C., EPA/600/R-05/043F, 2006.



- [13] GM. Pastino, AA. Kousba, LG. Sultatos, and EJ. Flynn. *Derivation of occupational exposure limits based on target blood concentrations in humans*. Regul Toxicol Pharmacol. 37 (2003), pp. 66-72.
- [14] U.S. EPA. *Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v[3.20]*. Office of Pollution Prevention & Toxics, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, 2007
- [15] MH. Abraham, PL. Grellier, and RA. McGill. *Determination of olive oil—gas and hexadecane—gas partition coefficients, and calculation of the corresponding olive oil—water and hexadecane—water partition coefficients*. Perkin transactions. II. 6 (1987), pp. 797-803.
- [16] ML. Gargas, PG. Seybold, and ME. Andersen. *Modeling the tissue solubilities and metabolic rate constant ( $V_{max}$ ) of halogenated methanes, ethanes, and ethylenes*. Toxicol Lett. 43 (1988), pp. 235-256.
- [17] G. Klopman, C. Ding, and OT. Macina. *Computer Aided Olive Oil–Gas Partition Coefficient Calculations*. J Chem Inf Comput Sci. 37 (1997), pp. 569-575.
- [18] M. Beliveau, J. Lipscomb, R. Tardif, and K. Krishnan. *Quantitative structure-property relationships for interspecies extrapolation of the inhalation pharmacokinetics of organic chemicals*. Chem Res Toxicol. 18 (2005), pp. 475-485.

[19] N. Ali and R. Tardif. *Toxicokinetic Modeling of the Combined Exposure to Toluene and n-Hexane in Rats and Humans*. J Occup Health. 41 (1999), pp. 95-103.

[20] HJ. Clewell, PR. Gentry, JM. Gearhart, TR. Covington, MI. Banton, and ME. Andersen. *Development of a physiologically based pharmacokinetic model of isopropanol and its metabolite acetone*. Toxicol Sci. 63 (2001), pp. 160-172.

[21] VL. Horton, MA. Higuchi, and DE. Rickert. *Physiologically based pharmacokinetic model for methanol in rats, monkeys, and humans*. Toxicol Appl Pharmacol. 117 (1992), pp. 26-36.

[22] J. Liira, G. Johanson, and V. Riihimaki. *Dose-dependent kinetics of inhaled methylethylketone in man*. Toxicology Letters. 50 (1990), pp. 195-201.

[23] M. Pelekis, LA. Gephart, and SE. Lermanb. *Physiological-Model-Based Derivation of the Adult and Child Pharmacokinetic Intraspecies Uncertainty Factors for Volatile Organic Compounds*. Regul Toxicol Pharmacol. 33 (2001), pp. 12-20.

[24] A. Perico, C. Cassinelli, F. Brugnone, P. Bavazzano, and L. Perbellini. *Biological monitoring of occupational exposure to cyclohexane by urinary 1,2- and 1,4-cyclohexanediol determination*. Int Arch Occup Environ Health. 72 (1999), pp. 115-120.

- [25] P. Poulin and K. Krishnan. *Molecular Structure-Based Prediction of the Partition Coefficients of Organic Chemicals for Physiological Pharmacokinetic Models*. Toxicology Methods. 6 (1996), pp. 117-137.
- [26] SCOEL. *Methodology for the Derivation of Occupational Exposure Limits: Key Documentation (version 6)*. Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, Luxembourg, 2009.
- [27] SPSS. Version 17.0. SPSS Inc., Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, 2008.
- [28] S. Wold. *Validation of QSARs*. Quant Struct-Act Relat, 10 (1991), pp. 191–193.
- [29] S. Ekins and R. S. Obach. *Three-Dimensional Quantitative Structure Activity Relationship Computational Approaches for Prediction of Human In Vitro Intrinsic Clearance*. J Pharmacol Exp Ther, 295, (2000), pp. 463-473.
- [30] K. Krishnan, ML. Gargas, and ME. Andersen. *In vitro toxicology and risk assessment*, in *Alternative Methods in Toxicology, Vol. 9*. AM. Goldberg, ed., Mary Ann Liebert, Inc, New York, 1999, pp. 185-206.
- [31] ECETOC. *(Q)SARs: Evaluation of the commercially available software for human health and environmental endpoints with respect to chemical management applications -*

*Technical Report No. 89*. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, Brussels, 2003.

[32] Gouvernement du Québec. *Regulation respecting occupational health and safety*. Gazette officielle du Québec, Part 2. 133 (18 July 2001), pp. 3888-3994.

[33] Government of Canada. *Canada Occupational Health and Safety Regulations (SOR/86-304)*. Department of Justice, Ottawa, ON, 2008.

[34] European Union. *Directive 2004/37/EC of the European Parliament and of the Council of 29 April 2004 on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens or mutagens at work*. Official Journal of the European Union. 47 (2004), pp. 50-76.

[35] République Française. Code du travail, Partie réglementaire, Section 2 : Dispositions particulières aux agents chimiques dangereux cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction. Article R4412-66, Décret n°2008-244 du 7 mars 2008 - art. (V), 2008. [In French].

[36] M. Debia, D. Bégin, and M. Gérin. *Étude de cas de substitution de solvant pour le nettoyage de disjoncteurs haute tension*. Travail & Santé. 24 (2008), pp. S2-S8 [In French].

[37] Government of Japan. *SIDS Initial Assessment Report: 3-Methoxy-3-methyl-1-butanol - CAS N°: 56539-66-3*. Organization for Economic Co-operation and Development

Screening Information DataSets (OECD SIDS); United Nations Environment Programme,  
Geneva, 2004.

## **CHAPITRE VI : Discussion générale**

## **6. Discussion générale**

L'évaluation de la démarche d'analyse de substitution, les analyses des outils de comparaison ainsi que le développement d'un modèle de prédiction des VLE pour les solvants ont généré de nombreux résultats. Ces résultats, classés par chapitre, sont résumés dans le tableau 2. Les points de discussion suivants sont ensuite présentés en lien avec les objectifs spécifiques de la thèse : les outils de comparaison, la problématique des mélanges, la méthodologie d'établissement d'une valeur limite d'exposition professionnelle pour les solvants n'en possédant pas ainsi que la présentation de la démarche améliorée d'analyse de substitution des solvants. Finalement, une conclusion générale intégrant les points d'originalité de la thèse sont exposés.

**Tableau 2. Synthèse des principaux résultats obtenus pour faciliter la démarche d'analyse de substitution**

<p><b>Chapitre II :</b> Étude de cas de substitution de solvant pour le nettoyage de disjoncteurs haute tension.</p> <p><b>Objectif :</b> Évaluation de la démarche d'analyse de substitution et utilisation du VHR comme outil de comparaison.</p> <p><b>Résultats :</b> Le solvant OS-20 (organosiloxane) a été identifié comme une option adéquate de remplacement du solvant Securo (mélange contenant du trichloroéthylène et du perchloroéthylène) puisqu'il est techniquement efficace, peu toxique pour les travailleurs et l'environnement, possède un faible potentiel de surexposition (VHR=22) et que le risque d'inflammabilité peut être facilement maîtrisable. L'utilisation du VHR a facilité la comparaison des options de substitution, bien qu'elle se heurte à l'absence de valeur limite d'exposition pour un solvant.</p>
<p><b>Chapitre III :</b> Évaluation comparative des indices de potentiel de surexposition utilisés en substitution des solvants.</p> <p><b>Objectif :</b> Comparaison des indices VHR, SUBFAC et MAL pour 56 solvants purs et 50 mélanges.</p> <p><b>Résultats :</b> <i>Substances pures :</i> VHR et SUBFAC donnent des résultats similaires et une perte d'information par rapport à l'évaporation des substances a été observée pour MAL. <i>Mélanges :</i> La considération de la non-idéalité est importante dans certains cas, donc VHRmc ou SUBFAC apparaissent comme les meilleurs outils malgré la complexité des calculs. Toutefois, par défaut, il est recommandé de calculer les VHRmi et d'utiliser un facteur de protection de 5 lors de la comparaison.</p>
<p><b>Chapitre IV :</b> Substitution des solvants : analyse des indices globaux de hiérarchisation des dangers.</p> <p><b>Objectif :</b> Évaluation des indices <math>\Psi_i^{air}</math>, IRCHS et FHS pour 67 solvants purs.</p> <p><b>Résultats :</b> Des différences conceptuelles entre les indices expliquent les différences de classements observées. <math>\Psi_i^{air}</math> se différencie de IRCHS et FHS, alors qu'il donne des évaluations proches de VHR. La prise en compte de la volatilité est un élément majeur de ces observations. Il a été démontré que plusieurs éléments importants pour la substitution des solvants ne sont pas adéquatement utilisés dans ces indices. Des substitutions invalides peuvent être faites en se basant uniquement sur les indices de hiérarchisation qui intègrent plusieurs dimensions dans un même indice. Une approche en deux étapes, avec une étape de sélection, se basant sur des critères prioritaires de santé, de sécurité et d'environnement, et une étape de comparaison des options utilisant le VHR ainsi que d'autres paramètres, comme l'absorption cutanée, l'écotoxicité, est recommandée.</p>
<p><b>Chapitre V :</b> Développement d'une méthode de relation quantitative propriété-propriété (QPPR) pour déterminer des valeurs limites d'exposition (VLE) pour les solvants organiques.</p> <p><b>Objectif :</b> Développer une méthode QPPR pour prédire des VLE et ainsi permettre le calcul du VHR.</p> <p><b>Résultats :</b> Pour les substances avec une action toxique locale (irritation), un modèle de prédiction des VLE en utilisant le coefficient de partage octanol:air (<math>\log K_{oa}</math>) a été présenté. Pour les substances avec une action toxique systémique, un modèle de prédiction d'une dose efficace interne en utilisant le coefficient de partage octanol:eau (<math>\log K_{oe}</math>) a aussi été présenté. L'aspect toxicocinétique a été considéré pour la prédiction des VLE à partir des coefficients de partage sang:air et/ou des constantes métaboliques (<math>K_m</math> et <math>V_{max}</math>). De plus, 87% et 61% des VHR prédits variaient respectivement d'un coefficient maximal de 5 et de 2 par rapport aux valeurs calculées de VHR.</p>



## 6.1 Outils de comparaison des solvants

Plusieurs auteurs ont souligné l'importance et la difficulté de l'étape de comparaison des options de remplacement dans un projet de substitution (Goldschmidt, 1993; Filskov et coll., 1996; Gérin et Bégin, 2002). Il a été mentionné lors de la revue de littérature, au chapitre I, que plusieurs outils peuvent être utilisés afin de comparer des solvants dans un projet de substitution. Toutefois, aucune étude comparative n'a été effectuée afin de se prononcer sur leur efficacité pour guider les préventeurs qui désirent effectuer une substitution de solvants.

Dans le chapitre III de cette thèse, nous avons évalué trois indices de potentiel de surexposition (VHR, MAL et SUBFAC). L'expression « indice de potentiel de surexposition » (IPS) ou « Overexposure Potential Indices (OPI) » n'apparaît pas dans la littérature scientifique. Cette expression a été attribuée à ces outils lors de cette recherche. Les résultats indiquent que le VHR est un indice proche de SUBFAC mais qui bénéficie d'une simplicité d'utilisation pour comparer des solvants. Il a aussi été démontré que la classification des taux d'évaporation sous forme de variable discrète dans l'indice MAL n'est pas nécessaire et résulte en une perte d'information à l'origine d'une plus faible corrélation calculée entre les indices VHR et MAL. Une observation similaire avait été faite préalablement par Krop et al. (2007) qui ont aussi suggéré l'utilisation d'un autre IPS, l'indice « Adequate Warning and Air Requirement » (AWARE) utilisant une variable continue pour l'évaporation. Cet autre indice n'a pas été évalué dans le cadre de cette

recherche. Par contre, il a été démontré lors de la comparaison entre les indices VHR et SUBFAC que l'utilisation de la tension de vapeur ou d'un taux d'évaporation n'entraînait que très peu de différences dans le calcul des IPS. L'indice AWARE donnera alors des résultats similaires à VHR et SUBFAC pour les substances pures.

Bien que l'utilisation du VHR soit recommandée dans le domaine de l'hygiène industrielle, peu d'études ont tenté d'évaluer la relation entre un indice de potentiel de surexposition et des données d'exposition. Les travaux de Brouwer et coll. ont toutefois permis de trouver une corrélation significative ( $R^2=0,73$ ,  $P<0,01$ ) entre des valeurs OAR (indice semblable à MAL) calculées et des données d'exposition mesurées pour des composés volatils contenus dans des peintures (Brouwer et coll., 2005). Tout comme Brouwer, des travaux additionnels ont été menés durant cette thèse pour comparer des valeurs de VHI ( $VHI=\log(VHR)$ ) à des données réelles d'expositions professionnelles provenant de la base de données française Solvex pour 52 solvants (Debia et coll., 2008). Le paramètre d'exposition retenu était la fraction des mesures d'exposition qui dépassaient les VLE-8h. Une corrélation significative a été trouvée entre les VHI calculés et les fractions des mesures d'exposition qui dépassent les VLE-8h ( $R^2=0,41$  ( $P<0,01$ )). Ces résultats suggèrent que les substances avec des IPS élevés, ayant plus de probabilité de dépasser les VLE, présentent des risques potentiels plus élevés pour la santé des travailleurs. En termes d'hygiène industrielle, ceci se traduit par la difficulté à maîtriser les expositions pour des solvants possédant des tensions de vapeur élevées, ce qui peut entraîner des dépassements des VLE surtout pour les solvants possédant de faibles VLE. Plusieurs autres facteurs d'exposition, non pris en compte, sont susceptibles d'être des déterminants importants de l'exposition comme les quantités

utilisées, les fréquences d'utilisation et la ventilation des postes de travail.

Les limites principales des IPS résident dans le fait qu'ils ne considèrent que la voie d'inhalation des vapeurs de solvants. Toutefois, d'autres outils plus complets, appelés indices globaux de hiérarchisation des dangers, intégrant plusieurs dimensions de la substitution mises en équations paramétriques, ont été identifiés comme pouvant être utiles à un hygiéniste industriel ou à un intervenant en santé et sécurité du travail qui réalise des projets de substitution de solvants.

Dans le chapitre IV, une comparaison de trois indices globaux de hiérarchisation des dangers a permis d'identifier plusieurs limites associées à leur utilisation. Tout d'abord, la considération de plusieurs éléments dans un seul et même indice peut entraîner des substitutions inadéquates pouvant se traduire par des risques pour la santé des travailleurs. Par exemple, le remplacement du 1,1,1-trichloroéthane (substance appauvrissant la couche d'ozone) par le 1-bromopropane serait souhaitable selon les indices IRCHS et FHS (tableau II, chapitre IV). En revanche, le 1-bromopropane possède un VHR plus de 30 fois supérieur à celui du 1,1,1-trichloroéthane entraînant ainsi un potentiel de dépassement de la VLE beaucoup plus élevé et donc un risque sanitaire plus important. Cette substitution ne serait pas souhaitable pour un hygiéniste industriel. Gérin (2002) mentionnait d'ailleurs qu'il faut éviter que la substitution motivée par des considérations environnementales ne se traduise par des effets pervers pour la santé des travailleurs. D'autres auteurs dans le domaine de l'hygiène industrielle soulignent aussi qu'il faut être prudent avec les indices globaux qui sont utilisés pour comparer des options de remplacement (Whaley et coll., 1999).

Parmi les autres limites identifiées aux trois indices étudiés, le manque d'accent mis sur la tension de vapeur particulièrement pour l'indice FHS semble problématique pour évaluer des solvants. La tension de vapeur est un indicateur du potentiel d'exposition par inhalation. En analyse de risque, l'exposition est évaluée en termes de fréquence, de durée et de concentration (Paustenbach, 2001). La tension de vapeur permet ainsi de comparer les concentrations relatives qu'auraient des solvants pour des expositions de même fréquence et de même durée. Puisque les résultats indiquent que ce paramètre est négligé dans les outils de hiérarchisation des dangers notamment dans FHS, il y a un manque d'information pour le potentiel d'exposition et ces indices ne peuvent être considérés que comme des indices de hiérarchisation des dangers potentiels alors que les IPS et  $\psi_i^{air}$  peuvent être considérés comme des indices d'évaluation du risque par inhalation. Ceci est mis en évidence lorsque l'on compare certains solvants. Par exemple, alors que le d-limonène possède un VHR 70 fois plus faible que celui du trichloroéthylène (11 fois dans le cas de  $\psi_i^{air}$ ), il présente des indices FHS et IRCHS respectivement 1,6 fois et 2,3 fois plus faibles que celui du trichloroéthylène (tableau II, chapitre IV). Cependant, si une tension de vapeur faible est un indicateur d'un faible risque par inhalation, depuis plusieurs années, l'utilisation de solvants de remplacement à faible volatilité contribue à augmenter potentiellement le contact avec la peau et l'absorption percutanée (Boman et Maibach, 2000; Boeniger, 2003). Une attention particulière doit alors être apportée à ces solvants à faible évaporation par rapport à cette voie d'exposition. Toutefois, du point de vue de l'hygiène industrielle, il demeure généralement plus facile de maîtriser une exposition cutanée qu'une exposition par inhalation.

Étant donné la complexité des indices de hiérarchisation, des analyses de sensibilité ont été effectuées afin d'étudier l'intégration et l'influence des différents paramètres de ces indices globaux. À notre connaissance, il s'agit d'une première étude d'analyse de sensibilité effectuée sur des indices de comparaison en hygiène industrielle. Ainsi, nous avons identifié dans le chapitre IV que certains paramètres, pris en compte dans les indices de hiérarchisation, ne faisaient référence qu'à un très faible nombre de substances et que par conséquent l'influence de ces paramètres dans l'évaluation globale des 67 solvants donnait des ratios de sensibilité très faibles. L'intégration de ces paramètres dans des indices globaux peut alors être remise en question. Cela est d'autant plus vrai lorsqu'il s'agit de paramètres réglementaires, comme pour les substances cancérigènes où la réglementation se veut de plus en plus sévère en vertu du principe « valeur la plus faible qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre » (« as low as reasonably achievable » (ALARA)) et les substances possédant un potentiel de déplétion de la couche d'ozone stratosphérique et dont l'utilisation est proscrite dans divers pays à la suite des prescriptions du protocole de Montréal (1987) sur les substances appauvrissant la couche d'ozone. D'autres substances telles que de nombreux solvants chlorés et bromés sont aussi visés par des restrictions d'utilisation en vertu de la législation européenne REACH (annexe XVII) (European Parliament and Council of the European Union, 2009). Ainsi, plusieurs paramètres auraient davantage à servir de critères d'exclusion plutôt que de paramètres entrant dans le calcul d'un indice global de hiérarchisation des dangers.

Trois indices globaux de hiérarchisation des dangers ont été comparés dans le chapitre IV. Or, plusieurs systèmes de hiérarchisation ont été développés afin de classer et évaluer les produits chimiques. En effet, Davis et coll. (1994) ont comparé 51 systèmes de classement des produits chimiques. Les auteurs indiquent qu'aucun consensus n'émerge entre les méthodes, dû aux grandes différences de sophistication, du nombre et du type de paramètres considérés et de la manière de combiner les différents scores pour arriver à une évaluation finale. De plus, les différents facteurs sont grandement influencés par l'objectif final pour lequel a été développée la méthode de classement. Par conséquent, dans le chapitre IV de cette thèse, nous avons étudié spécifiquement des méthodes de hiérarchisation permettant d'offrir une comparaison chiffrée pour comparer des options de remplacement. Pour les trois systèmes choisis, des études de substitution utilisant ces méthodes avait été préalablement répertoriées (Armenti et Moure-Eraso, 2000; Whaley et Barrett, 2000; Li et coll., 2002).

Une limite du présent travail tient au fait que les solvants étudiés dans cette thèse, 56 solvants dans le chapitre III et 67 solvants dans le chapitre IV, représentent seulement un échantillon des centaines de solvants que l'on peut trouver dans les milieux de travail. Cependant, ils ont été choisis afin d'inclure des solvants traditionnels et des « nouveaux » solvants et pour être représentatifs des différentes familles chimiques et ainsi couvrir un large éventail de dangers potentiels sur la santé et sur l'environnement.

La comparaison des trois indices de hiérarchisation couvre les éléments d'intérêt en santé, sécurité et environnement spécifiques à la problématique de la substitution des solvants.

Toutefois, il faut aussi retenir que la comparaison de différentes options implique aussi des considérations de nature économique, technique, humaine et organisationnelle (Gérin et Bégin, 2002). Ces aspects n'ont pas été spécifiquement évalués dans les travaux de la thèse. Cependant dans le chapitre II, ils ont été pris en considération afin de sélectionner un solvant de remplacement. Ainsi, des essais à petite échelle ont été effectués afin de sélectionner des solvants qui sont techniquement efficaces pour la suite de la démarche d'analyse de substitution. L'indice Kauri butanol et les paramètres de solubilité de Hansen sont aussi parfois utilisés pour évaluer le pouvoir de solubilisation (Chen et coll., 2001; Falcy et coll., 2002; Cook, 2003). SUBTEC et PARIS II, lorsqu'ils étaient disponibles, possédaient d'ailleurs un module technique qui permettait de sélectionner des options de remplacement en fonction de paramètres physicochimiques. Toutefois, il a été montré au chapitre II de cette thèse qu'il était important d'effectuer des essais techniques avec la participation des travailleurs. L'odeur est alors apparue comme un critère essentiel dans la sélection des substituts. Les perceptions des travailleurs méritent d'être considérées dans un projet de substitution afin de faciliter l'acceptabilité de la solution de remplacement.

## 6.2 Problématique des mélanges dans la démarche d'analyse de substitution des solvants

L'utilisation de mélanges de solvants n'est pas une exception dans le domaine des solvants industriels. La plupart des outils tiennent compte de cette problématique en pondérant simplement les indices individuels des solvants constituants, par leur fraction molaire (VHRmi) ou massique (MAL, IRCHS, P2OASys). En revanche, les indices VHRmc, SUBFAC et  $\Psi_i^{air}$  considèrent en plus des fractions molaires un facteur de correction, le coefficient d'activité, afin de rendre compte de la non-idéalité de certains mélanges.

Une évaluation de l'utilisation des coefficients d'activité a été effectuée dans le chapitre III de cette thèse par rapport à des mélanges réalistes de solvants. Un facteur de 4,6 a été obtenu lorsque l'on contraste les deux ratios extrêmes de VHRmc/VHRmi (2,7 et 0,59) pour les 50 mélanges de solvants. Ainsi, nous n'avons pas obtenu de différences très importantes entre les deux VHR et un facteur minimal de 5 a été proposé comme facteur minimal de protection à appliquer entre deux VHRmi dans le cas où le VHRmc ne serait pas calculé. Dans le cas des mélanges, ce facteur de 5 est d'une importance déterminante pour un hygiéniste qui base son choix de solvant de remplacement sur le calcul du VHR.

Popendorf indiquait que les déviations de l'idéalité sont généralement inférieures à 2 ( $\gamma_i < 2$ ) à des fractions molaires de 50 %, mais qu'elles peuvent atteindre des niveaux élevés



lorsque les composés se trouvent dans le mélange à des concentrations plus faibles (Popendorf, 2006). Lors du calcul des VHR, il a été démontré que l'augmentation des coefficients d'activité par l'effet de dilution sera atténuée justement par la pondération appliquée pour la fraction molaire. Une attention particulière devra alors être apportée aux mélanges où le solvant minoritaire a un VHR significativement plus élevé que celui des solvants principaux. Dans ce cas, la considération des coefficients d'activité pourra entraîner des différences importantes dans l'évaluation du VHR du mélange, surtout lorsque les molécules possèdent des structures moléculaires et des fonctions chimiques très différentes.

L'analyse de la problématique des mélanges a permis de préciser l'utilisation des coefficients d'activité dans le calcul des indices de comparaison. Par contre, seul un nombre limité de mélanges a été étudié. Des déviations plus importantes que celles rapportées pourraient se produire. Toutefois, les mélanges pour lesquels ces déviations sont possibles ont été définis ci-dessus. Il est donc possible pour un hygiéniste industriel de prévoir ces situations.

Une limitation de cette étude des mélanges porte sur le fait que les mélanges aqueux n'ont pas été traités. Plusieurs auteurs rapportent cependant de nombreux avantages liés à l'utilisation de ces solvants, qui sont présentés comme des options respectueuses de l'environnement et possédant des propriétés peu toxiques pour les travailleurs (Wolf, 1994; Lavoué et coll., 2003; Bråtveit et coll., 2004; Trivedi et coll., 2004). Popendorf (2006) indique que des déviations de l'idéalité peuvent être très importantes (avec des  $\gamma_i$  pouvant

atteindre  $10^6$ ) lorsque des solvants peu hydrosolubles, comme le n-hexane, sont dilués dans de l'eau. Goldschmidt précise aussi que du xylène (0,02 %) dans de l'eau pourrait causer une exposition similaire à une exposition avec du xylène pur (Goldschmidt, 1993). Il serait donc intéressant que des travaux additionnels soient réalisés pour évaluer des VHR corrigés dans le cas de solvants aqueux typiques. Cependant le calcul de coefficients d'activité pourrait être rendu difficile par le fait que les formulations aqueuses contiennent souvent plusieurs additifs, notamment des substances tensioactives. Par ailleurs, cette complexité implique aussi que l'évaluation toxicologique de ces produits doit se baser sur celle de ces composantes (Lavoué et coll., 2003). Soulignons aussi que la correction des tensions de vapeur par les coefficients d'activité ne permet pas de se prononcer sur des niveaux d'exposition, lesquels sont fonction de plusieurs paramètres parmi lesquels la quantité utilisée constitue un facteur important. Goldschmidt indique, par rapport à son exemple du mélange aqueux contenant du xylène, que le solvant, étant en très faible proportion, s'évaporerait rapidement et que l'exposition ne serait considérable que si le solvant est renouvelé régulièrement (Goldschmidt, 1993).

Par ailleurs, le modèle UNIFAC, qui repose sur une méthode de contribution par groupement fonctionnel, a été suggéré afin de calculer les coefficients d'activité des composantes des mélanges. Les coefficients obtenus sont issus de prédictions et sont par conséquent caractérisés par un certain degré d'incertitude. Malgré ces imprécisions, le modèle permet de prendre en compte les situations de non-idéalité et devrait être utilisé afin de calculer des VHR<sub>mc</sub>.

### **6.3 Méthodologie d'établissement d'une valeur limite d'exposition professionnelle pour les solvants n'en possédant pas**

L'absence de VLE a été identifiée comme une limite importante lorsqu'il est question de sélectionner un solvant de substitution. D'ailleurs dans l'étude de cas présentée dans le chapitre II, il n'a pas été possible de calculer de VHR pour le solvant Skysol à cause de l'absence de VLE pour le solvant 3-méthoxy-3-méthyl-1-butanol (MMB).

Une méthode de relation quantitative propriété-propriété (QPPR), pour prédire des VLE et ainsi permettre le calcul du VHR, a été présentée dans le chapitre V de cette thèse. Une distinction entre les effets locaux et systémiques a permis de générer deux modèles afin d'estimer des VLE. Ces modèles sont les premiers à prédire des VLE en utilisant des paramètres physicochimiques et des constantes métaboliques ( $V_{max}$  et  $K_m$ ). De plus, les modèles proposés respectent les cinq critères de validation établis par l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) concernant la validation des modèles QPPR (OECD, 2007). Ainsi, 1) les modèles permettent de prédire des paramètres bien définis, les VLE ; 2) ils sont basés sur des algorithmes clairs, des régressions univariées ; 3) ils s'appliquent à un domaine spécifique, celui des solvants organiques ; 4) ils bénéficient de validations robustes s'appuyant sur des tests statistiques fiables, tests de Fisher et validations croisées et 5) ils ont des explications mécanistes, à partir des coefficients de partage et des constantes métaboliques. C'est d'ailleurs ce dernier critère qui constitue une des originalités du modèle pour les solvants avec des modes d'action

systemiques, par la considération des aspects toxicocinétique de la réponse toxique.

Gramatica (2007) souligne l'importance des validations internes et externes des modèles QPPR. Elle recommande d'ailleurs qu'une validation externe des modèles soit effectuée de façon systématique. À cause du faible nombre de solvants disponibles il n'a pas été possible de séparer les données en deux groupes, comme le suggère Gramatica, l'un servant à construire le modèle et l'autre à sa validation. L'ensemble des données a donc été utilisé pour construire le modèle. Gramatica (2007) indique d'ailleurs que dans les petits échantillons ( $n < 50$ ), il ne faut pas séparer les données car il y aurait une perte importante de prédictibilité. D'autres auteurs rapportent les mêmes limites pour des modèles de prédiction des VLE ou de paramètres de toxicité humaine liés au manque de données (ECETOC, 2006). En effet, Whaley et coll. (2000) indiquent qu'il est peu probable que le nombre de solvants avec des recommandations de l'ACGIH soit appelé à augmenter grandement durant les prochaines années et que la validation des modèles est alors problématique.

Les solvants avec des toxicités spécifiques comme la cancérogénicité n'ont pas été inclus dans le modèle à cause de la spécificité de la réponse toxique. Plusieurs outils existent afin de prédire le potentiel cancérogène des substances. Le système Oncologic, développé par l'U.S. EPA, a été jugé performant (ECETOC, 2003). De plus, nos résultats ont démontré que d'autres toxicités spécifiques comme la toxicité sur la reproduction et le développement ne permettent pas de prédire avec justesse des VLE. Ces limites ne sont pas spécifiques aux travaux de recherche effectués dans cette thèse mais ont déjà été rapportées par plusieurs auteurs lors de la prédiction de paramètres de toxicité humaine (ECETOC, 2006; Whaley et

coll., 2000). Pour les autres substances, la méthode de prédiction proposée n'élimine pas l'incertitude toxicologique liée à l'absence de VLE. Dans le cas où un solvant serait sélectionné sur la base d'un VHR estimé, les hygiénistes devraient faire preuve de précaution. Whaley et coll. proposaient d'utiliser un facteur de sécurité pour les VLE prédites à partir des données toxicologiques DMENO ou DSENO sans toutefois proposer de valeur précise (Whaley et coll., 2000). Selon les auteurs, ce facteur devrait être considéré tant que des évaluations toxicologiques poussées ne sont pas disponibles pour ces substances.

Les modèles présentés offrent ainsi une nouvelle méthode de prédiction des VLE permettant d'estimer des indices VHR. La considération de deux modèles distincts en fonction du mode d'action est un élément d'originalité de la méthode.

## 6.4 Démarche améliorée d'analyse de substitution des solvants

À partir des travaux menés dans cette thèse, il est possible de proposer une méthode améliorée se basant sur l'ensemble des résultats des différents chapitres. Il apparaît que plusieurs paramètres de sélection, basés sur des aspects réglementaires et de prévention, devraient être considérés dans une étape préalable à la comparaison des options de remplacement. Pour s'intégrer dans la démarche d'analyse de substitution, des critères de sélection précis devraient ainsi être formulés à l'étape 3 de la démarche. En fonction du contexte réglementaire spécifique, aucune option de remplacement ne devrait être proposée pour des solvants possédant des propriétés cancérogènes, mutagènes ou toxiques sur la reproduction et le développement ainsi que pour des solvants touchés par certaines prescriptions au regard de leur effets potentiels sur l'environnement tel que les SACO et les COV photochimiquement réactifs. À cette étape de sélection, il serait aussi possible de fixer des critères de sélection basés sur l'utilisation sécuritaire des solvants en utilisant le point d'éclair. La sélection de solvants de remplacement en fonction du point d'éclair est d'ailleurs une des possibilités qu'offre le logiciel PARIS II alors que seules les dimensions de santé et d'environnement sont par la suite comparées. Gérin et Bégin (2002) indiquaient d'ailleurs qu'à l'étape 3 de la démarche d'analyse de substitution des critères de sélection d'un nouveau solvant doivent être définis par le comité de substitution à la lumière des aspects techniques, des coûts, du cahier des charges des produits finis mais également des facteurs sanitaires, de sécurité et environnementaux.

Seuls les solvants rencontrant les critères de sélection seront considérés pour l'étape de comparaison qui devrait se baser en priorité sur le calcul du VHR tout en considérant d'autres paramètres d'intérêt selon les cas concrets d'utilisation du solvant. Cette étape de comparaison devra tenir compte des recommandations faites pour les mélanges. C'est-à-dire, elle devra prendre en compte les coefficients d'activité et calculer des VHR<sub>mc</sub> ou par défaut, l'application d'un facteur de sécurité de 5 entre les VHR<sub>mi</sub>. Lors de cette étape, il pourrait être nécessaire de prédire des VLE pour les solvants n'en possédant pas. L'utilisation des modèles QPPR présentés dans cette thèse permettra de pallier cette difficulté. Quan (1996) présentait déjà le VHR comme un critère décisif pour sélectionner une option de remplacement après avoir préalablement comparé les options selon différentes réglementations américaines. Curzon et coll. (1999) et Kob (2002) ont aussi intégré le VHR comme paramètre décisionnel afin de choisir des solvants de substitution. Pour les autres paramètres à considérer, il faudra tenir compte de la situation concrète du procédé dans lequel est utilisé le solvant. Ainsi, s'il y a possibilité de déversement dans les eaux et les sols, des paramètres d'écotoxicité devraient être considérés. S'il y a possibilité d'exposition cutanée, l'hygiéniste industriel devra porter une attention particulière à cette voie d'exposition. Finalement, certains effets potentiels résultant d'émission dans l'air qui n'ont pas été préalablement utilisés comme critères de sélection, pourront être évalués à cette étape de comparaison. Les solvants avec un fort potentiel de réchauffement global tels les solvants fluorés pourront notamment être visés.

En résumé, suite aux travaux effectués dans cette thèse, le jugement d'expert ne peut être écarté de la démarche d'analyse de substitution puisque le choix final doit intégrer un certain nombre de paramètres spécifiques au cas concret de substitution. Il n'existe donc pas d'indice pouvant être retenu comme unique paramètre de comparaison. Gérin et Bégin (2002) qualifiaient déjà la comparaison d'étape critique de la démarche d'analyse de substitution et qu'il n'y a pas de recette unique puisque les études de substitution sont très différentes selon la taille et les moyens de l'entreprise, son type d'activité, le contexte réglementaire et l'appui des autorités publiques. La méthode améliorée de comparaison présentée dans cette thèse permet toutefois d'éviter des erreurs, de limiter les incertitudes et d'aider les experts à justifier leur choix d'un solvant de remplacement.



## 6.5 Conclusion générale

La substitution, notamment des solvants, est une problématique très présente en santé au travail. À partir d'une étude de cas, il a été confirmé que plusieurs difficultés étaient présentes dans la démarche d'analyse de substitution par étapes, notamment au moment de comparer les options de remplacement. L'utilisation du VHR a toutefois facilité la comparaison des options bien qu'elle se heurte à l'absence de VLE pour un solvant. Les autres travaux effectués dans cette thèse ont permis de préciser et d'améliorer la démarche, notamment en confirmant la place centrale du VHR, et l'inadéquation des autres indices plus complexes étudiés. Ainsi, il est suggéré d'effectuer une comparaison en deux étapes. Après avoir trié les solvants techniquement acceptables selon des critères prioritaires de santé, de sécurité et d'environnement, la comparaison devrait se baser en bonne partie sur le calcul du VHR, tout en considérant d'autres paramètres d'intérêt selon la situation concrète de l'entreprise ou du procédé. Des précisions ont été apportées au calcul du VHR. La comparaison devra tenir compte de la non idéalité pour des mélanges de solvants en calculant des VHR corrigés, ou par défaut, en appliquant un facteur de sécurité de cinq entre les VHR non corrigés. Il faut aussi être en mesure de prédire des VLE pour les solvants n'en possédant pas. L'utilisation des modèles QPPR présentés dans cette thèse permettra de pallier cette difficulté.

Finalement, de nouveaux travaux devraient être entrepris afin de permettre une facilitation des calculs de VHR, notamment pour les mélanges. Un outil pourrait être élaboré, qui intégrerait une base de données pour une liste importante de solvants, comportant les

tensions de vapeur, les VLE ainsi qu'un module de calcul des coefficients d'activité. Un module technique serait aussi souhaitable afin de permettre la sélection de solvants à partir de propriétés physicochimiques d'intérêt comme les paramètres de solubilité de Hansen.

Ce travail a permis plusieurs contributions originales. Tout d'abord, une première évaluation comparative de six indices pouvant servir à la comparaison des solvants dans la démarche d'analyse de substitution a été réalisée. La comparaison a permis d'analyser finement les relations entre les différentes variables de santé, de sécurité et d'environnement des différents modèles et de proposer une démarche améliorée de sélection de solvants de remplacement.

La comparaison des IPS et le facteur de sécurité de cinq recommandé spécifiquement pour la comparaison des mélanges est aussi un élément d'originalité puisque malgré l'utilisation reconnue des IPS en hygiène industrielle, aucune recommandation claire sur son utilisation lors de la comparaison d'option de remplacement n'avait été formulée jusqu'à présent.

La méthode de prédiction des VLE proposée au chapitre V constitue aussi une amélioration des connaissances scientifiques afin de calculer des IPS pour des solvants sans VLE. De plus, l'enjeu de la prédiction des VLE dépasse de beaucoup le contexte de la substitution puisque les VLE demeurent l'outil essentiel des hygiénistes industriels afin de protéger les travailleurs.

Finalement, l'étude de cas a permis de proposer une solution concrète pour résoudre un problème d'hygiène industrielle lors du nettoyage de disjoncteurs haute-tension et a

présenté pour la première fois un cas d'utilisation du VHR pour comparer des mélanges dans une démarche d'analyse de substitution des solvants.

## **CHAPITRE VII : Bibliographie**

## 7. Bibliographie

ACGIH (2009). TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup> Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, OH.

Alectia (2010). CatSub - Catalogue d'exemples de substitutions. Alectia A/S, Virum, Danemark, <http://www.catsub.eu>, page Web quadrilingue consultée le 2010-04-28

Armenti, K. et R. Moure-Eraso (2000). Integration of pollution prevention and occupational health and safety. Technical Report No. 50. The Massachusetts Toxics Use Reduction Institute, University of Massachusetts, Lowell, MA.

Arnaudo, B., I. Magaud-Camus, N. Sandret, T. Coutrot, M. C. Floury, N. Guignon, et coll. (2004). L'exposition aux risques et aux pénibilités du travail de 1994 à 2003 : Premiers résultats de l'enquête SUMER 2003. Premières Informations et Premières Synthèses 52.1: 1-8.

Bégin, D., M. Debia et M. Gérin (2008). Recension des outils de comparaison des solvants. Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail. Études et recherches, rapport R-567, Montréal, QC.

Begin, D. et M. Gérin (2001). Substitution de solvants. Études de cas d'implantation. Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, rapport R-269, Montréal, Qc.

Bégin, D. et M. Gérin (2002). Les grandes familles de solvants organiques. Utilisations et aspects physicochimiques. Solvants industriels : santé, sécurité, substitution. M. Gérin. Paris, Masson: 13-38.

Boeniger, M. F. (2003). The significance of skin exposure. *Annals of Occupational Hygiene* 47(8): 591-593.

Boman, A. et H. I. Maibach (2000). Percutaneous absorption of organic solvents. *Int. J. Occup. Environ. Health* 6(2): 93-95.

Bonneville, J.-P. (2002). Prévention des risques incendie-explosion des solvants en milieu de travail. Solvants industriels : santé, sécurité, substitution. M. Gérin. Paris, Masson: 199-219.

Bråtveit, M., B. E. Hollund et B. E. Moen (2004). Reduced exposure to organic solvents by use of water-based paint systems in car repair shops. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 77(1): 31-38.

Bray, R. G. (2003). Report No. 206A - Bio-Based Solvents. SRI Consulting, Process Economics Program, Menlo Park, CA.

- Brouwer, D. H., N. A. De Pater, C. Zomer, M. W. Lurvink et J. J. Van Hemmen (2005). An Experimental Study to Investigate the Feasibility to Classify Paints According to Neurotoxicological Risks: Occupational Air Requirement (OAR) and Indoor Use of Alkyd Paints. *Annals of Occupational Hygiene* 49(5): 443-451.
- Bruckner, J. V., S. S. Anand et D. A. Warren (2008). Toxic effects of solvents and vapors. *Cassarett and Doull's Toxicology, the Basic Science of Poisons*. C. D. Klaassen. McGraw-Hill, New York: 981-1051.
- Cabezas, H., P. F. Harten et M. R. Green (2000). Designing greener solvents. *Chemical Engineering* 107(3): 107-109.
- Cabezas, H., R. Zhao et J. C. Bare (1999). Designing environmentally benign solvent substitutes. *Tools and Methods for Pollution Prevention*. S. K. Sikdar et U. Diwekar. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers: 317-331.
- Callahan, M. et T. Sciarrotta (1993-1994). Pollution prevention using materials management and product substitution at a power facility. *Pollution Prevention Review* winter 1993-1994: 31-46.
- Callahan, M. S. et B. Green (1995). *Hazardous solvent source reduction*. McGraw-Hill, New York.

Chen, H., B. Barna, T. Rogers et D. Shonnard (2001). A screening methodology for improved solvent selection using economic and environmental assessments. *Clean Products and Processes* 3(3): 290-302.

Commission des communautés européennes (21 août 2001). Directive 2001/59/CE de la commission du 6 août 2001 portant vingt-huitième adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses. *Journal officiel des Communautés européennes*: L225:1-333.

Contandriopoulos, A. P., F. Champagne, L. Potvin, J. L. Denis et P. Boyle (1990). *Savoir préparer une recherche: la définir, la structurer, la financer*. Les presses de l'Université de Montréal, Montreal, Qc.

Cook, S. (2003). Key criterion for HCFC-141b Aerosol Replacements. *Clean Tech* 3(11): 14-16.

Costa, D. L. (2008). Air pollution. *Cassarett and Doull's Toxicology, the Basic Science of Poisons*. C. D. Klaassen. McGraw-Hill, New York: 1119-1156.

Curzons, A. D., D. C. Constable et V. L. Cunningham (1999). Solvent selection guide: a guide to the integration of environmental, health and safety criteria into the selection of solvents. *Clean Products and Processes* 1(2): 82-90.



- Davis, G. A., M. B. Swanson, and S. L. Jones (1994). Comparative Evaluation of Chemical Ranking and Scoring Methodologies. University of Tennessee, Center for Clean Products and Clean Technologies, Knoxville For the U.S. EPA Office of Pollution Prevention and Toxics, Washington, DC.
- Debia, M., D. Bégin et M. Gérin (2008). Évaluation du rapport de danger de vapeur (VHR) comme indice de potentiel de surexposition professionnelle aux solvants. Congrès 2008 de l'Association canadienne de recherche en santé au travail - Réseau québécois de recherche en santé et sécurité du travail du Québec, Montréal, Qc.
- Diallo, F., D. Bégin, M. Debia et M. Gérin (2008). Outils d'aide à la substitution des substances toxiques hors solvants. Rapport soumis à l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Convention de coopération 06\_CRD\_33). Département de santé environnementale et santé au travail, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal.
- DWES (1993). Executive Order No. 301 of 13 May 1993 on the Determination of Code Numbers. Danish working environment service, Copenhagen.
- EC (2010). Centre canadien d'information sur la prévention de la pollution. Environnement Canada, Ottawa, <http://www.ec.gc.ca/cppic/fr/index.cfm>, page Web consultée le 2010-04-28.

ECETOC (2003). (Q)SARs: Evaluation of the commercially available software for human health and environmental endpoints with respect to chemical management applications - Technical Report No. 89. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, Brussels.

ECETOC (2006). Guidance for Setting Occupational Exposure Limits: Emphasis on Data-Poor Substances - Technical Report No. 101. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, Brussels.

Edwards, S., M. Rossi et P. Civie (2005). Alternatives Assessment for Toxics Use Reduction: A Survey of Methods and Tools. Methods and Policy Report No.23. The Massachusetts Toxics Use Reduction Institute - University of Massachusetts Lowell, Lowell, MA.

European Parliament and Council of the European Union (26 juin 2009). Commission regulation (EC) No 552/2009 of 22 June 2009 amending Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) as regards Annex XVII. Official Journal of the European Union L, 164: 1-31.

Falcy, M., J. Triolet et J. M. Petit (2002). Solvants de dégraissage, critères de choix et mesures de prévention, Fiche pratique de sécurité : ED95. Institut national de recherche et de sécurité, Paris.

- Filskov, P., G. Goldschmidt, M. K. Hansen, L. Hôglund, T. Johansen, C. L. Pedersen, et coll. (1996). *Substitutes for hazardous chemicals in the workplace*. Lewis Publishers, CRC Press, Inc., Boca Raton, FL.
- Franco, A., M. A. Costoya et E. Roca (2007). Estimating risk during showering exposure to VOCs of workers in a metal-degreasing facility. *Journal of Toxicology & Environmental Health Part A* 70(7): 627-637.
- Gérin, M. (2002). Solvants et prévention : nouvelles perspectives. *Solvants industriels : santé, sécurité, substitution*. M. Gérin. Paris, Masson: 1-12.
- Gérin, M. et D. Bégin (2002). Substitution: démarches et outils. *Solvants industriels : santé, sécurité, substitution*. M. Gérin. Paris, Masson: 39-56.
- Goldschmidt, G. (1993). An Analytical Approach for Reducing Workplace Health Hazards through Substitution. *American Industrial Hygiene Association Journal* 54(1): 36-43.
- Gouvernement du Canada (1988). Règlement sur les produits contrôlés (DORS/88-66). *Gazette du Canada Partie II* 122(2): 551-589.
- Gouvernement du Québec (18 juillet 2001). Règlement sur la santé et la sécurité du travail. *Gazette officielle du Québec, Partie 2, Lois et règlements* 133(29): 5020-5133.

- Grain, C. F. (1990). Activity coefficient - Chapter 11. Handbook of chemical property estimation methods. W. Lyman, W. Reehl et D. Rosenblatt. Washington, DC, American chemical society: 11.1-11.53.
- Gramatica, P. (2007). Principles of QSAR models validation: internal and external. QSAR & Combinatorial Science 26(5): 694-701.
- Hofstetter, P., J. C. Bare, J. K. Hammitt, P. A. Murphy et G. E. Rice (2002). Tools for comparative analysis of alternatives: Competing or complementary perspectives? Risk Analysis 22(5): 833-851.
- INRS (2010). SOLVEX, Institut national de recherche et de sécurité, (Mis à jour le 21/11/2007). Paris. <http://www.inrs.fr/>, page Web consultée le 2010-04-28.
- Kob, N. E. (2002). Dibasic Ester: A Low Risk, Green Organic Solvent Alternative. Clean Solvents - Alternative Media for Chemical Reactions and Processing. M. A. Abraham et L. Moens. Washington, DC, American Chemical Society (ACS Symposium Series 819): 238-253.
- Krop, H., P. van Broekhuizen et F. van Broekhuizen (2007). The AWARE code: Adequate Warning and Air Requirement. A code for risk assessment of, and hazard communication on products containing volatile organic compounds. IVAM, research and consultancy on sustainability, Amsterdam.

Lanters, W. et R. Piringer (2003). Controlling the risks - exposure and control -research on substitution models. Summary of the seminar "Hazardous substances in the workplace - minimising the risks", European Agency for Safety and Health at Work, Paris, 15 october 2002, pp 4-5, Bilbao.

Lauwerys, R., V. Haufroid, P. Hoet et D. Lison (2007). Solvants. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. R. Lauwerys. Issy-les-Moulineaux Elsevier Masson: 1128-1143.

Lavoué, J., D. Bégin et M. Gérin (2003). Technical, occupational health and environmental aspects of metal degreasing with aqueous cleaners. *Ann Occup Hyg* 47(6): 441-59.

Leira, H. L., F. Fonnum et T. Syversen (2009). Organic Solvents. Volume 6, General and Applied Toxicology. B. Ballantyne, T. C. Marrs et T. Syversen. Chichester, West Sussex, UK, John Wiley & Sons: 3285-3308.

Li, M. R., P. F. Harten et H. Cabezas (2002). Experiences in designing solvents for the environment. *Industrial & Engineering Chemistry Research* 41(23): 5867-5877.

Lundberg, I., C. Hogstedt, C. Lidén et G. Nise (2005). Organic Solvents and Related Compounds. Textbook of Clinical Occupational and Environmental Medicine. L. Rosenstock, M. R. Cullen, C. A. Brodtkin et C. A. Redlich. Philadelphia, PA, Elsevier Saunders: 991-1009.

Marchand, A. et M. E. Blanc (2006). Prévalence de l'exposition aux risques physiques, chimiques et psychologiques : Analyse des données de l'Enquête sociale et de santé au Québec. 74e congrès de l'Association francophone pour la savoir (ACFAS), Montréal, Qc, Réseau de recherche en santé et en sécurité du travail du Québec.

Maud, J., G. Edwards-Jones et F. Quin (2001). Comparative evaluation of pesticide risk indices for policy development and assessment in the United Kingdom. *Agriculture Ecosystems & Environment* 86(1): 59-73.

Ménard, L. (2004). Principes généraux de maîtrise. Manuel d'hygiène du travail. B. Roberge, J. E. Deadman, M. Legris, L. Ménard et M. Baril. Mont-Royal, Qc, Modulo-Griffon: 541-551.

Miraval, S. (2002). Produits chimiques, cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction. Classification réglementaire. ND 2168-187-02. Cahiers de notes documentaires - Hygiène et sécurité du travail 187(2e trimestre 2002): 5-59.

Mirza, T., M. Gérin, D. Bégin et D. Drolet (2000). A study on the substitution of trichloroethylene as a spot remover in the textile industry. *American Industrial Hygiene Association Journal* 61(3): 431-8.

MSSS (2003). Programme national de santé publique 2003-2012. Ministère de la santé et des services sociaux, Direction des communications, Québec, QC.

- OECD (2007). Guidance document on the validation of (quantitative) structure-activity relationship [(Q)SAR] models. OECD Environment Health and Safety Publications. ENV/JM/MONO(2007), pp. 154. OECD-OCDE, Paris.
- Olsen, E. (1998). The SUBTEC software package : a tool for risk assessment and risk reduction by substitution. *Occupational hygiene* 4(3-6): 333-353.
- Olsen, E., I. Olsen, E. Wallström et D. Rasmussen (1992). On the Substitution of Chemicals - Use of the Subfac-Index for Volatile Substances. *Annals of Occupational Hygiene* 36(6): 637-652.
- ONU (2003). Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH). Organisation des Nations unies (ST/SG/AC.10/30). New York et Genève: 466.
- Parlement européen et Conseil de l'Union européenne (30 décembre 2006). Règlement (CE) No 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n° 793/93 du Conseil et le règlement (CE) no 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission. *Journal officiel de l'Union européenne* L396:1-849.

- Paustenbach, D. (2001). *The Practice of Exposure Assessment. Principles and Methods of Toxicology*, Fourth Edition. W. Hayes. Philadelphia, Taylor & Francis: 387-448.
- Pennington, D. W. et J. C. Bare (2001). Comparison of chemical screening and ranking approaches: the waste minimization prioritization tool versus toxic equivalency potentials. *Risk Analysis* 21(5): 897-912.
- Popendorf, W. (1984). Vapor Pressure and Solvent Vapor Hazards. *American Industrial Hygiene Association Journal* 45(10): 719-26.
- Popendorf, W. (2006). Vapor Pressure in Mixtures. *Industrial hygiene control of airborne chemical hazards*. Boca Raton, FL, CRC Press, Taylor & Francis Group: 141-171.
- Quan, B. (1996). A Methodology to Identify Safer Chemical Products. *Environmental Toxicology and Risk Assessment: Fourth Volume*, ASTM STP 1262. T. W. La Point, F. T. Price et E. L. Little, American Society for Testing and Materials, Special Technical Publications, West Conshohocken, PA
- Roy, W. R. (2001). The Environmental Fate and Movement of Organic Solvents in Water, Soil, and Air. *Handbook of Solvents*. G. Wypych. Toronto, ON, ChemTec Publishing: 1149-1162.



- Shapiro, K., R. Little et A. White (1994). To switch or not to switch : a decision framework for chemical substitution. *Pollution Prevention Review* 4(1): 3-13.
- Simpson, C. (2002). Solvents by the Numbers. *CleanTech* 2(1): 16-22.
- Smola, T. (2002). The Column Model. An aid to risk identification and substitute assessment. Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit (BIA). Sankt Augustin, Germany: 6.
- Sørensen, F. et H. J. Sthyr Petersen (1988). Substitution of dangerous chemicals by a process-based method. *Staub - Reinhaltung der Luft* 48: 469-472.
- Tickner, J. (1997). Pollution Prevention Options Analysis System - P2OASYS - Users Guide. Toxics Use Reduction Institute. University of Massachusetts, Lowell, MA.
- Toffel, M. W. et J. D. Marshall (2004). Improving environmental performance assessment. *Journal of industrial ecology* 8(1-2): 143-172.
- Triolet, J. (2005). Panorama de l'utilisation des solvants en France fin 2004. *Hygiène et sécurité du travail - Cahiers de notes documentaires* 199: 65-97.
- Triolet, J. (2006). Zoom sur les solvants. *Travail & Sécurité* 662: 8-9.

Trivedi, H. K., M. L. Massey, R. S. Bhattacharya, G. A. Strahl et D. Collum (2004).  
Cleaners for military machine parts - is there a green alternative? *Journal of Cleaner  
Production* 12(7): 771-780.

TURI (1994). The role of risk in chemical substitution decisions. Methods and policy report  
No.8. Lowell, MA, The Massachusetts Toxics Use Reduction Institute, University  
of Massachusetts 19.

Wallström, E. et E. Olsen (1991). SUBTEC Version UK 1.0. Developed by EnPro ApS,  
National Institute of Occupational Health, Danish Working Environment Service.  
Danish Environmental Protection Agency, Copenhagen.

Whaley, D. A., M. D. Attfield, E. J. Bedillion, K. M. Walter et Q. Yi (2000). Regression  
Method to Estimate Provisional TLV / WEEL-equivalents for Non-carcinogens.  
*Annals of Occupational Hygiene* 44(5): 361-374.

Whaley, D. A. et S. S. Barrett (2000). Field trials - Measuring progress in pollution  
prevention using a chemical hazard score. *Drug and Chemical Toxicology* 23(4):  
645-70.

Whaley, D. A., T. P. Meloy, S. S. Barrett et E. J. Bedillion (1999). Incorporation of  
potential for multimedia exposure into chemical hazard scores for pollution  
prevention. *Drug and Chemical Toxicology* 22(1): 241-73.

Wolf, K. (1994). The Truths and Myths about Water-Based Cleaning - A Systems Approach to Choosing the Best Alternatives. *Pollution Prevention Review* 4(2): 141-153.

Zhao, R., H. Cabezas et S. Nishtala (2000). The design of technologically effective and environmentally benign solvent substitutes. *Green chemical syntheses and processes*. P. T. Anastas, Heine L.G., Williamson, T.C. Washington, DC, American Chemical Society: 230-243.

Zhao, R. H. et H. Cabezas (1998). Molecular thermodynamics in the design of substitute solvents. *Industrial & Engineering Chemistry Research* 37(8): 3268-3280.

