

[제라니올]

물리·화학적 특성

제라니올은 장미 오일, 시트로넬라를 포함한 과일·야채 및 허브의 많은 에센셜 오일에서 발견된다. 레몬그라스, 라벤더 및 기타 향기로운 식물 등, 많은 종의 식물의 꽃에서 방출되며 식품, 향료 및 화장품 산업에서 일반적으로 사용된다. Geraniol은 향균, 향염, 향산화, 향암, 신경보호를 포함한 광범위한 약리학적 활성을 입증했다.

물질명	국문 : 제라니올 영문 : Geraniol
관리정보	Cas No. 106-24-1
성상	달콤한 장미 냄새가 나는 무색 또는 옅은 노란색 유성 액체
분자식	C ₁₀ H ₁₈ O
분자량	154.25
끓는점	229 - 230°C (lit.)
녹는점	-15°C
밀도	0.870-0.890 at 15°C
증기압	0.03 mmHg
보관온도	2 - 8°C
용해도	In water, 100 mg/L at 25°C
상대증기밀도	5.31 (vs air)
인화점	108°C (226°F) - 밀폐된 컵에서
폭발성	주어진 조건 하에서 안정

독성 정보

독성	종(species)	결과
급성 구강독성	Osborne-Mendel, rats, rats and mice, rabbits	제라니올의 급성 경구 독성은 성별 및 용량당 5마리의 Osborne-Mendel 쥐를 대상으로 한 연구에서 분석되었다(Jenner, 1964). 18시간 동안 금식한 후, 동물에게 위관 영양법을 투여하고 14일 동안 관찰하였다. 투여 후 4시간에서 18시간 사이에 사망률이 관찰되었기 때문에 LD ₅₀ 은 3600 mg/kg bw로 추정되었다. 다른 연구에서 프로필렌글리콜의 제라니올은 1, 5, 10, 100, 1000, 2000, 5000 mg/kg bw의 농도로 용량 그룹당 혼합 계통의 쥐 8마리에게 투여되었다(Yamawaki, 1962). 고용량 그룹의 쥐 5마리 중 3마리가 관찰 기간 48시간 이내에 사망했기 때문에 LD ₅₀ 은 4800 mg/kg bw로 계산되었다. 평가를 위해 고려할 수 없는 짧은 보고서에서 LD ₅₀ 값은 각각 2100-4500 mg/kg 및 3500 mg/kg bw로 쥐와 생쥐에서 보고되었다(Volkova, 1998).
급성 흡입독성	rabbits, mice, rats	급성 흡입 독성은 4시간 동안 에탄올 중 1, 1.5, 3, 9, 27, 81 mg/ml 제라니올 증기에 노출된 토끼를 대상으로 한 연구에서 분석되었다(Boyd, 1970). 사망이 관찰되지 않았기 때문에 81 mg/ml의 LC ₀ 가 결정되었다. 또 다른 연구에서 5마리의 CF-1 마우스에 기관을 통해 캐놀러를 삽입하고 1분 동안 노출시켜 0.57 mg/l 공기의 ED ₂₅ 값을 생성했다(Troy, 1977). 또한 쥐에 대한 최저 독성 농도(TCLO) 0.5 mg/m ³ 공기가 짧은 보고서에서 보고되었다(Volkova, 1998).
급성 피부독성	rabbit	급성 경피 독성을 결정하기 위해 5000 mg/kg bw를 토끼 3마리의 피부에 도포했다(Moreno, 1972). 14일의 관찰 시간 동안 사망이 기록되지 않았기 때문에 진피 LD ₅₀ 은 > 5000 mg/kg으로 추

<p>피부 자극</p>	<p>rabbits, guinea pigs</p>	<p>정되었다.</p> <p>제라니올에 의한 피부 자극은 ECETOC 기술 보고서 No. 66(Givaudan, 1995)에 명시된 OECD 가이드라인 404에 따라 수행된 세 가지 실험을 통해 분석되었다. 이 실험에서는 0.5 ml의 geraniol을 3~4마리의 토끼에 4시간 동안 도포한 후 7일 동안 도포 부위를 관찰했다. 자극 효과가 여전히 뚜렷하고 관찰 시간이 끝날 때 박리가 나타났기 때문에 제라니올은 피부에 자극적인 것으로 간주 된다.</p> <p>OECD 가이드라인 404에 따라 수행된 또 다른 연구에서, 4시간 동안 반폐쇄 조건에서 두 가지 유형의 제라니올(Geraniol 5020 및 Geraniol 980)을 도포한 3마리의 뉴질랜드 흰 토끼의 온전한 피부. 그 결과 1차 피부자극지수(PDII)는 Geraniol 5020이 3.8, Geraniol 980이 2.2로 나타났다.</p> <p>설명된 연구 외에도 여러 다른 간행물 및 기업의 연구에서 제라니올이 피부에 자극을 준다는 것을 보여주었다(Sharp, 1978; Haynes, 1984, 1985, 1986; Klecak, 1977; Troy, 1977; Givaudan, 1977; Buehler, 19). Givaudan, 1977; Quest International, 1980, 1989). 이러한 뚜렷한 자극 효과 때문에 제라니올은 Quest International에서 수행한 다른 물질에 대한 수많은 피부 자극 연구에서 양성 대조군으로 사용되기도 했다.</p> <p>이 외에도 피부 자극은 피부에 대한 직접적 적용 시험과 인체 표피를 재구성한 SkinEthic Model에 대한 패치 시험에서도 시험되었다(Tornier, 2006). 두 테스트 유형 모두 낮은 세포 생존율, 피사 조직학 및 IL-1 알파 양의 증가가 감지되었기 때문에 제라니올은 피부에 자극적인 것으로 간주 되었다.</p>
<p>눈 자극</p>	<p>rabbits</p>	<p>제라니올에 의한 눈 자극은 OECD 가이드라인 405 및 EU 방법 B.5(Haarmann und Reimer, 2000)에 따라 수행된 연구에서 평가되었다. 0.1ml의 순수 제라니올을 4마리의 SPF 흰둥이 토끼의 오른쪽 눈에 투여하고 21일 동안 반응을 모니터링했다. 각막 혼탁, 홍채 병변, 진홍색 결막 및 결막 부종을 포함하여 극 징후가 관찰되었다. 관찰 기간 후에 4마리 중 2마리에서 가역적이지 않았다. 따라서 geraniol은 눈에 손상을 주는 것으로 간주될 수 있다(눈에 대한 비가역적 영향).</p> <p>다른 연구에서는 0.1ml의 제라니올을 6마리 토끼의 눈에 도포한 Draize-test가 수행되었다(Troy, 1977). 7일의 관찰 기간 동안 자극 효과가 나타났으므로 제라니올은 눈에 자극을 주는 것으로 간주되었다.</p> <p>12.5% 농도의 geraniol을 흰둥이 토끼 3마리의 눈에 점안했을 때 각막 혼탁이나 홍채 울혈은 관찰되지 않았지만 화학 반응과 분비물을 포함하는 심한 결막 자극이 관찰되었다(IFF, 1963). 같은 연구에서 5% 농도를 사용했을 때 가벼운 결막 자극만 나타났다.</p> <p>따라서 제라니올은 OECD 가이드라인에 따라 수행된 연구를 포함한 연구 결과로 인해 안구 손상으로 간주될 수 있다.</p>
<p>반복선량 독성</p>	<p>Osborne-Mendel,</p>	<p>경구 반복 투여 독성은 3,7-디메틸-2,6-옥타디에놀과 3,7-디메틸</p>

	<p>rats, Syrian hamster, Sprague-Dawley</p> <p>rats, Wistar rats</p>	<p>-1,6-옥타디에놀의 혼합물을 개별적으로 수용된 5명의 수컷, 5마리 암컷에게 공급한 연구에서 평가되었다. 이에 따라 189-169일 동안 1000(=약 55 mg/kg bw/일) ppm의 농도가 투여되었고 112일 동안 10000 ppm(=약 550 mg/kg bw/일)의 농도가 투여되었다. 연구기간 동안 음식 섭취를 모니터링하고 연구 종료 시 혈액을 채취하여 백혈구 수, 적혈구 수, 헤모글로빈 및 헤마토크릿 함량을 분석했다. 또한, 동물을 부검하고 조직병리학을 수행했다. 임상 징후, 체중에 대한 영향 및 조직병리학적 변화가 관찰되지 않았기 때문에 NOEL은 10000 ppm으로 추정될 수 있다. 따라서 NOAEL은 > 550 mg/kg bw/일이다.</p> <p>Geraniol Extra는 10마리 수컷 및 10마리 암컷 Wistar 쥐(F0 동물)의 그룹에 0(차량 대조군, 테스트 그룹 0), 50(테스트 그룹 1), 150(테스트 그룹 2) 및 450의 용량 수준으로 피부 투여를 통해 투여되었다. mg/kg bw/d(시험군 3)는 남녀 모두의 생식 기관의 완전성과 성능에 대한 시험 물질의 가능한 영향을 관찰하기 위한 것이다. 심한 피부 소견으로 인해 시험군 3의 용량 수준은 연구 10일차부터 300 mg/kg bw/d로 감소되었다. 임상 시험과 관련하여 모든 용량 수준에서 암수에서 국소 피부 독성 징후만 관찰되었다.</p>
<p>유전독성</p>	<p>bacteria strains S. typhimurium, CHO cells, CHL cells, Chinese hamster lung cells, Bacillus subtilis, MNT in NMRI mice</p>	<p>Geraniol의 시험관 내 유전 독성은 여러 테스트에서 분석되었다. 한 Ames 테스트에서 박테리아 균주 S. typhimurium TA 1535, TA 1537, TA 98, TA 100, TA92, TA94 및 TA2637을 폴리염화 비페닐 유도 쥐 간에 의한 대사 활성화 유무에 관계없이 플레이트당 최대 0.5 mg의 제라니올 농도로 테스트했다.(마이크로솜 S9 믹스(Ishidate, 1984)) 그 결과, 이 연구에서 제라니올에 의한 돌연변이 유발 효과는 관찰되지 않았다.</p> <p>다른 Ames 테스트에서 S. typhimurium TA 1535, TA 1537, TA 98 및 TA 100을 3 umol/플레이트(=0.46 mg/플레이트)와 함께 배양했을 때 대사 활성화가 있거나 없는 경우 돌연변이 유발 효과도 발견되지 않았다(Florin, 1980).</p> <p>가장 최근의 Ames 테스트는 불특정 S. typhimurium 및 E coli 균주를 사용했으며 geraniol은 돌연변이를 유발하지 않는 것으로 나타났다.</p> <p>Geraniol 60(제라니올과 네롤의 반응 질량(E- 및 Z-이성질체))은 대사 활성화가 있거나 없는 CHO 세포의 HPRT 테스트에서 테스트되었습니다(BASF SE, 2010). 세포독성은 각 조건에 대해 200 µg/ml의 최고 용량에서 발견되었습니다. 테스트 물질은 두 개의 독립적인 실험에서 돌연변이 빈도의 관련 증가를 일으키지 않았다.</p> <p>포유류 세포의 자매 염색분체 교환 분석에서 0, 33.3, 100, 333 및 1000 uM 농도(5.14, 15.4, 51.4, 154mg)가 CHO 세포에서 테스트되었습니다(Sasaki, 1989). 1000 uM(154 mg)의 농도에서 세포 독성이 관찰되었지만, 염색분체 교환을 유발하는 물질은 검출되지 않았다.</p>

		<p>또한 Bacillus subtilis 제조합 분석(Oda, 1978)에서 Bacillus subtilis H17(rec+) 및 M45(rec-)로 16 ug/disk의 농도를 테스트했을 때 유전독성 효과가 관찰되지 않았다.</p> <p>제라니올과 네롤(E- 및 Z-이성질체)의 반응 질량은 NMRI 마우스의 MNT에서도 테스트되었다(BASF SE, 2010). 적혈구 생성의 억제 는 검출되지 않았다.</p> <p>연구 결과에 따르면, 제라니올과 네롤의 반응 덩어리의 단일 경우 투여는 작거나 큰 소핵을 포함하는 다색 적혈구의 수를 증가시키지 않았다. 실험 조건에서 제라니올과 네롤의 반응 덩어리는 생체 내 NMRI 마우스의 골수 세포에서 세포 유전적 손상을 유도하지 않았다.</p> <p>종합한 모든 결과는 제라니올이 분명히 돌연변이를 유발하지 않는 것으로 간주될 수 있음을 보여준다.</p>
<p>발암성</p>	<p>rats, B6C3F1 mice</p>	<p>제라니올에 대한 발암성 데이터에 대한 주요 연구는 없다.</p> <p>NTP(2001)에 의해 수행된 시트랄에 대한 2년 연구는 시트랄이 제라니올로 대사되기 때문에 분류를 위해 고려되었다(Boyer, 1990; Sporn, 1976). 시트랄 노출로 인한 신생물 또는 비종양 병변은 없었다. 신장 광물화의 매개체 대조군 발생률이 84%였기 때문에 노출된 그룹에서 관찰된 증가된 발생률은 이 자발적으로 발생하는 병변의 악화를 반영하는 것으로 여겨진다. 이러한 신장 변화는 최소한의 독성학적 중요성을 갖는 것으로 간주된다. 결과적으로 NOAEL은 수컷 및 암컷 쥐에 대해 4000 ppm으로 추정되었다.</p> <p>구조적 유사체인 geranyl acetate(CAS 105-87-3)를 사용한 연구가 geraniol로 대사되는 것으로 알려져 있기 때문에 평가를 위해 고려할 수 있다(NTP, 1987). 이 연구에서는 성별 및 용량당 50마리의 F344 쥐에게 두 용량 그룹 모두에서 사망률이 증가한 것으로 나타났다. 저용량 그룹에서 21/50 수컷과 22/50 암컷이 사망하고 대조군과 비교하여 2000 mg/kg bw 그룹에서 32/50 남성과 17/50 암컷이 사망했다. 체중은 40주 후에 유의하게 감소했으며 체중 증가의 감소는 용량과 관련이 있었다.</p> <p>발암성과 관련하여 저용량 그룹의 2명의 수컷은 신장 세뇨관 세포 선종을 나타냈다. 이 연구의 비히클 대조군 내 수컷 쥐의 신장 종양 발생률은 실험실에서 관찰된 과거 발생률과 유사했다(0.4%). 또한, 이 그룹의 6명의 남성은 표피 종양을 나타내어 대조군(3명)에 비해 통계적으로 유의한 증가가 없었다. 표피 종양(특히 피부의 편평 세포 유두종) 및 신장의 세뇨관 세포 샘종의 발생률이 약간 증가하는 것은 물질과 관련되었을 수 있다.</p> <p>동일한 연구에서 50마리의 쥐에게 102주 동안 500 및 1000 mg/kg bw/day의 용량을 투여했다. 그러나 발암 효과의 증거가 발견되지 않았으므로 본 연구의 조건에서 시험 물질인 geranyl acetate / citronellyl acetate는 발암성이 아니다.</p> <p>쥐와 생쥐를 대상으로 한 2년간의 암 연구에서 시트랄과 제라닐 아</p>

		세테이트가 발암성이 아니라는 것이 밝혀졌기 때문에 구조적 유사성으로 인해 제라니올에 대해서도 동일한 결과가 예상될 수 있다.
생식독성	rats	NOAEL : 300 mg/kg bw/일(OECD 421, 피부 적용) NOAEL : 600 mg/kg bw/day (OECD 421, geraniol과 nerol의 반응 물질의 경구 투여(60:40), 실제 섭취량: 1000 mg/kg bw/일의 반응 물질) NOAEL : > 12000 ppm(720 mg/kg bw/day에 해당)(OECD 422, 넬롤 공급을 통한 경구 적용)
발달독성	Wistar rats	NOAEL : 300 mg/kg bw/day (OECD 414, 경구, 시험물질 Geraniol Extra) NOAEL : 300 mg/kg bw/day (OECD 414, 경구, 시험물질 Geraniol 60)
건강 영향		
흡입 노출	사망이 관찰되지 않았다.	
경구 노출	특징적인 것을 보이지 않았다.	
피부 노출	<p>인간 지원자에게 geraniol을 테스트했을 때 패치 제거 30분 후 평가했을 때 48시간 동안 32% 농도를 적용했을 때 심각한 피부 자극을 유발했다(Motoyoshi, 1979).</p> <p>다른 연구에서는 0.2 mL를 15분과 30분에서 1, 2, 3, 4시간에 걸쳐 25명의 지원자의 상완에 점진적으로 적용했습니다(York, 1996). 2명의 피험자에서 4시간의 노출 기간 후에 심각한 자극 효과가 관찰되었다.</p> <p>0.5%, 2% 및 20%의 농도는 각각 84명, 30명 및 29명의 피험자의 피부에 어떠한 자극도 일으키지 않았다(Fujii, 1972).</p> <p>요약하면, 제라니올은 수많은 동물 연구에서 입증된 바와 같이 피부에 자극성이 있는 것으로 간주될 수 있다. 따라서 중증도의 등급은 인간을 대상으로 한 연구에서 관찰된 바와 같이 사용된 농도와 연결될 수 있다.</p>	
눈 노출	제라니올은 눈에 자극을 주는 것으로 간주되었다.	
환경거동 (잔류성, 반감기 등)	<p>이 물질은 구조적 특성에 따라 물에서 안정합니다. 가수분해는 예상되지 않는다. 물질은 대기에 노출되면 2.1시간 이내에 광분해 될 것으로 예상된다. 이 물질은 쉽게 생분해된다.</p> <p>OECD 301A에 따라 수행된 가이드라인 연구에서 준비된 생분해성이 테스트되었다. 결정된 DOC 제거에 기초하여 3일 이내에 90~100%의 분해율이 감지되었다(BASF AG, 1994). 결과는 OECD 가이드라인 301F에 따라 설정된 두 번째 연구에 의해 뒷받침된다. 활성 슬러지의 O2 소비는 28일 동안 기록되었고 94%의 분해율이 결정되었다(Givaudan-Roure SA, 1994).</p> <p>이 물질은 유기체에 크게 축적되지 않을 것으로 예상된다. 고체 토양 상으로의 흡착은 예상되지 않는다.</p>	
생물학적 모니터링 방법	geranic acid, 3-hydroxy-citronellic acid, 8-hydroxy-geraniol, 8-carboxy-geraniol and dicarboxylic acid.로 대사되는 것으로 쥐를 이용한 실험에서 확인되었다.	
노출 경로별 사고사례	<p>레몬 껍질과 레몬 오일(oleum citri)을 수년간 취급해온 베이킹 재료 회사에서 일하는 32세 여성 환자가 양손 손가락에 알레르기 접촉 피부염을 일으켰다. 얇은 층 크로마토그래피를 통해 레몬 껍질과 레몬 오일 모두에서 제라니올을 확인했고 이것이 알레르기 반응의 유일한 원인임을 증명했다.</p> <p>손 피부염이 있는 바텐더는 레몬, 라임, 오렌지의 피부에는 알레르기 접촉 감도가 있었지만 주스에는 그렇지 않았다. 감귤 껍질 알레르기의 보고된 대부분의 사례는</p>	

	d-리모넨으로 인한 것이지만 이 환자의 경우 감귤 껍질 오일의 두 가지 미량 성분인 geraniol과 citral에 대한 패치 테스트에 대한 반응은 양성인 반면 d-limonene 에 대한 반응은 음성이었다.
안전 가이드	
응급조치 요령	<p>[흡입했을 때] 적절한 오염 제거가 수행되었는지 확인하십시오. 환자가 숨을 쉬지 않으면 훈련된 대로 요구 밸브 인공호흡기, 백-밸브-마스크 장치 또는 포켓 마스크를 사용하여 인공호흡을 시작하는 것이 좋다. 필요한 경우 CPR을 수행한다.</p> <p>[눈에 들어갔을 때] 즉시 흐르는 물로 오염된 눈을 씻어내십시오.</p> <p>[섭취했을 때] 구토를 유도하지 마십시오. 구토가 발생하면 환자를 앞으로 기울이거나 왼쪽으로(가능한 경우 머리를 아래로 향하게) 두어 기도를 개방하고 흡인을 방지한다. 환자를 조용히 하고 정상 체온을 유지하십시오. 의사의 진료를 받으십시오.</p>
취급 및 보관	<p>[취급] 상점과 작업 공간의 환기를 철저히 하십시오. 정전기 방지 - 발화원은 깨끗하게 유지되어야 한다. - 소화기는 쓰기 용이하게 보관한다.</p> <p>[보관] 보관 조건에 대한 추가 정보 : 용기를 단단히 닫고 건조한 상태로 유지하십시오. 서늘한 곳에 보관 및 빛의 영향으로부터 보호하십시오.</p>

[참고문헌]

- 1) <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Geraniol#section=Isomeric-SMILES>
- 2) https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB1275768.htm
- 3) <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14184/7/3/2>
- 4) [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/484#section=Human-Toxicity-Excerpts-\(Complete\)](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/484#section=Human-Toxicity-Excerpts-(Complete))
- 5) PMID:2143044 Hausen BM and Kulenkamp D; Z Hautkr 65 (5): 492-4 (1990)
- 6) PMID:2526827 Cardullo AC et al; J Am Acad Dermatol 21 (2 Pt 2): 395-7 (1989)
- 7) Currance, P.L. Clements, B., Bronstein, A.C. (Eds).; Emergency Care For Hazardous Materials Exposure. 3rd revised edition, Elsevier Mosby, St. Louis, MO 2007, p. 160