

[시트로넬롤]		
물리·화학적 특성		
시트로넬롤은 Cymbopogon nardus(+)-citronellol) 및 장미 오일 및 Pelargonium geraniums(-)-citronellol)와 같은 시트로넬라 오일에서 찾을 수 있는 천연 발생 비고리형 모노테르페노이드의 일종이다. 천연 오일에서 추출하는 것 외에도 제라니올이나 네롤을 수소화하여 제조할 수도 있다. 주로 향수와 방충제에 사용되며 진드기 유인제로도 사용된다. 단거리에서 우수한 모기 구충제이다. 향수, 비누 및 화장품에 꽃과 감귤 향을 내는데 사용된다.		
물질명	국문 : 시트로넬롤 영문 : Citronellol	
관리정보	Cas No. 106-22-9	
성상	무색, 유성의 액체, 장미향, 쓴맛	
분자식	C ₁₀ H ₂₀ O	
분자량	156.26	
끓는점	224.25°C	
녹는점	< -20°C	
밀도	0.8550 g/cu cm at 20°C	
증기압	0.04 mmHg	
pH (unitless)	~0.02 mm Hg (25°C)	
용해도	In water, 200 mg/L at 25°C	
상대증기밀도	5.4 (vs air)	
인화점	209°F	
폭발성	안정적	
독성 정보		
독성	종(species)	결과
급성 구강독성	rat	LD ₅₀ = 3450 mg/kg bw
급성 흡입독성	rat	ED ₂₅ = 0.99 mg/l air 5마리의 암컷 CF-1 마우스를 코로만 에어로졸에 노출 시키거나 기관을 통해 1분 동안 캐놀러를 삽입했다(Troy, 1977).
급성 피부독성	rabbit, rat	LD ₅₀ = 2650 mg/kg bw 급성 피부 독성의 경우 LD ₅₀ 은 2650 mg/kg bw로 측정되었으며, 성별 및 용량당 토끼 4마리를 citronellol 1250, 2500 및 5000 mg/kg bw 용량으로 처리했을 때 측정되었다(Moreno, 1973). 귀를 사용하여 피하 주사 후에 LD ₅₀ 이 880 mg/kg bw인 반면 근육 주사 후에는 LD ₅₀ 이 4000 mg/kg으로 계산되었다(각각 Nozawa, 1952; Northover, 1962).
피부 자극	rabbit, guinea pig, pig	피부 자극의 경우 7마리의 동물은 흥반과 부종 점수가 약간 개선되었지만 3마리는 개선되지 않았고 1마리는 증상이 악화되었다. 박리는 동물 11마리 중 8마리에서 명백했다. 토끼, 기니피그 및 소형 돼지에 대한 비교 연구에서 0.1 g의 시트로넬롤을 24시간 동안 폐쇄 상태에서 12마리의 양고라 토끼의 피부에 적용했다(Motoyoshi, 1979a). 토끼와 기니피그에서는 심한 자극이 관찰된 반면 돼지의 경우 자극 효과가 발생하지 않았다. (Motoyoshi, 1979c). 또한 Citronellol에 대한 시험관 내 연구가 수행되었다. 피부 무결성 기능 테스트(SIFT)는 자극 효과를 나타내지 않은 반면 (Heylings, 2003), 인간 피부 모델(예: EpiDerm, Episkin 및 SkinEthic citronellol)을 사용한 연구에서는 피부 자극이 있는 것

		<p>으로 밝혀졌다(Fentem, 2001; Portes 2002; Tornier 2006). 전반적으로 Citronellol은 피부에 자극적인 것으로 간주된다.</p>
눈 자극	rabbit	<p>시트로넬롤을 오른쪽 아래 눈꺼풀의 결막낭에 도포했다. 모든 동물에서 8일의 관찰 기간이 종료되었을 때 홍채 및 화학종은 가역적이었지만, 결막 발적 및 각막 혼탁은 이 기간 내에 완전히 가역적이지 않았다. 시트로넬롤의 눈 자극 특성이 확인되었다.</p>
반복선량 독성	cock, mouse	<p>[반복 투여 독성 - 경구] 시트로넬롤에 대한 경구 반복 투여 독성에 대한 유효한 핵심 연구는 없다. 제한된 문서를 통해 2차 공급원의 암컷 닭을 대상으로 한 아급성 섭식 연구에서 5주 동안 먹었을 때 200 mg/kg bw/day citronellol의 용량에서 어떠한 영향도 관찰되지 않았다(Hood, 1978). 이 연구는 주어진 종료점의 평가와 관련이 없는 것으로 간주되었다. 반복 투여 독성은 미국 국립 보건원의 국립 독성 프로그램(NTP, 1987)이 수행한 쥐에 대한 13주 경구 독성 연구에서 분석되었다. 이 연구에서 250, 500, 1000, 2000 및 4000 mg/kg bw/d의 식품 등급 게라닐 아세테이트(71% 게라닐 아세테이트(CAS 105-87-3) 및 29% 시트로넬릴 아세테이트(CAS 150-84)의 용량 -5)) Fischer 344 수컷 10마리 및 암컷 10마리에게 13주 동안 옥수수유를 위 관영양법으로 투여하였다. 4000 mg/kg bw/d 그룹의 1/10 암컷과 2/10 수컷이 사망했으며, 500 mg/kg bw/d 그룹에서 1마리의 동물이 위관 영양법 오류로 우발적으로 사망했다. 사망 외에도 관찰된 물질 관련 독성 효과는 대조군과 비교하여 4000 mg/kg bw/d 그룹의 동물의 평균 체중이 감소했다(수컷의 경우 19%, 암컷의 경우 8%). 3명의 수컷은 위 점막이 붉어졌으나 조직병리학적 변화와 관련된 시험물질은 관찰되지 않았다. 따라서 NOAEL이 2000 mg/kg bw/d의 식품 등급 게라닐 아세테이트로 설정되었으며 이는 시트로넬릴 아세테이트 580 mg/kg bw/d에 해당한다.</p> <p>[반복 투여 독성 - 흡입] 시트로넬롤에 대한 흡입 반복 투여 독성에 대한 유효한 핵심 연구는 없다. 문헌에서만 볼 수 있는 아만성 흡입 연구에서 12마리의 수컷 및 암컷 CD 및 Sprague-Dawley 쥐와 시리아 햄스터가 6~13주 동안 시트로넬롤을 포함한 50mg/m³의 향기 혼합물에 노출되었다(Fukayama, 1999). 공개된 러시아 만성 흡입 연구에서 용량당 25마리의 쥐가 0.03, 0.3, 2.8 mg/m³에 100일 동안 노출되어 신경계와 일부 간 및 면역학적 변화가 나타났다(Kostroymov, 1981). 그러나 두 흡입 연구 모두 방법론적 결함으로 인해 평가에 고려할 수 없다.</p>
유전독성	bacteria	<p>[박테리아의 돌연변이] 박테리아에서 시트로넬롤의 변이원성은 OECD 가이드라인 471 및 EU 방법 B.13/14(BASF, 1991)에 따라 GLP에서 수행된 연구에</p>

	<p>서 분석되었다. 이 연구에서 박테리아 균주 S. typhimurium TA 1535, TA 1537, TA 98 및 TA 100은 Aroclor 유도 Sprague-Dawley 쥐의 S9 분획에 의한 대사 활성화 유무에 관계 없이 8 - 500 $\mu\text{g}/\text{플레이트}$ 농도의 시트로넬롤로 처리되었다. 균주 S. typhimurium TA 100 및 TA 98도 5000 $\mu\text{g}/\text{플레이트}$ 시트로넬롤에 노출되었다. $\geq 500 \mu\text{g}/\text{plate}$의 용량에서 세균독성 효과가 나타났지만 복귀 집락의 증가는 관찰되지 않았다. 따라서 시트로넬롤은 선택한 테스트 조건에서 박테리아에서 돌연변이를 유발하지 않았다.</p> <p>내부 지침에 따라 미국 국립 보건원(National Institute of Health)의 NTP(National Toxicology Program)에서 수행한 문헌 연구에서 시트로넬롤은 선택한 테스트 조건에서 박테리아에서 돌연변이를 유발하지 않았다.</p> <p>8-16ppm 농도의 시트로넬롤은 살모넬라 티피무리움 균주 TA98 또는 TA100에서 돌연변이를 유발하지 않았다(Kono, 1995).</p> <p>시험관 내에서 포유동물 세포에서 시트로넬롤의 변이원성을 평가하기 위한 유효한 핵심 연구는 없다.</p> <p>[포유류 세포/포유류의 세포원성]</p> <p>시험관 내 또는 생체 내에서 시트로넬롤의 세포 생성성을 평가하기 위한 유효한 핵심 연구는 없다. 제라니올과의 구조적 유사성에 의해 시트로넬롤은 세포 생성 활성이 없다고 판단된다.</p>
<p>발암성</p>	<p>mouse</p> <p>주요 발암성 연구에서 성별 및 용량당 50마리의 F344 쥐에게 71% 게라닐 아세테이트(CAS 105-87-3) 및 29% 시트로넬릴 아세테이트(CAS 150-84-5). 투여는 103주 동안 주 5회였다(NTP; 1987). 결과 화합물 관련 임상 징후가 관찰되지 않았다.</p> <p>고용량 동물에서 신장병의 발병률 증가가 발견되었다. 그러나 일관성 없는 용량 반응 관계, 즉 대조군 동물에 비해 저용량 그룹에서 더 낮은 발생률이 관찰되어 논란이 있을 수 있다.</p> <p>유선 섬유선종, 뇌하수체 선종 및 췌도 세포 선종/암종의 발병률에서 부정적인 경향이 시험 물질 처리 동물에서 관찰되었다. 관심있는 종양 병변은 다음과 같다.</p> <p>저용량 그룹의 2마리의 수컷은 고용량 및 대조군 수컷 동물에서 발견되지 않은 신장 세뇨관 세포 선종을 나타냈다. 또한 저용량 수컷에서 피부 편평 세포 유두종/암종의 발병률 증가가 관찰되었으며 고용량 및 대조군 동물에서는 더 낮았다. 저자들은 고용량군에서 관찰된 사망률 증가가 신생물성 물질 관련 변화를 감지하기 위한 연구의 민감도를 낮추었으며 시험물질 투여와의 관계를 완전히 배제할 수 없다고 말했다.</p> <p>그러나 병변의 편평세포유두종/암종 및 신장세뇨관세포선종은 시험물질 투여와 명확하게 연관될 수 없었고 본 연구의 조건하에서 시험물질인 geranyl acetate/citronellyl acetate는 발암성이 발견되지 않았다.</p> <p>생체 내 연구 외에도 시트로넬롤은 컴퓨터로 최적화된 분자 매개</p>

발달독성	mouse	<p>변수 분석에서 발암 가능성이 없는 것으로 밝혀졌다(Lewis, 1994). OECD 414 및 GLP에 따른 태아 발달 독성 연구에서 시험물질 시트로넬롤은 잠재적인 모체 및 태아 발달 독성을 평가하기 위해 임신한 Wistar 쥐에게 GD 6에서 GD 19까지 위관 영양법으로 매일 투여되었다(BASF SE 2016). 일반적으로 음식 섭취 및 체중 증가를 포함한 임상 관찰 결과 시트로넬롤 75, 250 또는 750 mg/kg bw/d를 투여받은 동물과 대조군 사이에 독성학적으로 관련된 차이가 없는 것으로 나타났다.</p> <p>태아 발달 독성 연구의 조건에서 임신한 Wistar 쥐에 대한 Citronellol의 경구 투여는 착상부터 출산 예정일(GD 6-19) 하루 전까지 모체 독성의 증거를 일으키지 않았다. 결론적으로, 모체 독성에 대한 관찰되지 않은 유해 효과 수준(NOAE L)은 750 mg/kg bw/d이다.</p> <p>독성학적으로 관련된 유해한 태아 소견은 명백하지 않았다. 따라서 태아 발달 독성에 대한 관찰되지 않은 유해 효과 수준(NOAE L)은 750 mg/kg bw/d이다.</p>
건강 영향		
흡입 노출	<p>암컷 스위스 생쥐를 1.5 ml 시험 물질이 들어 있는 유리관을 통해 새장에 넣은 공기예 몸 전체를 1시간 동안 노출시켰다. 그 결과 시트로넬롤은 대조군에 비해 운동성에 -3.56% 영향을 미쳤다(Buchbauer, 1993).</p> <p>러시아 연구에서는 쥐가 4시간 동안 노출되었을 때 0.4 mg/l 공기에서 사망하지 않았다고 보고했다(Kostrodymov, 1987).</p>	
경구 노출	<p>급성 경구 독성은 2025, 2560, 3200, 4000 및 5000 mg/kg bw의 용량을 성별 및 용량당 10마리의 쥐에게 투여한 연구에서 분석되었다(Moreno, 1973).</p> <p>LD₅₀ = 3450 mg/kg bw</p>	
피부 노출	<p>시트로넬롤은 “분명히 알레르기를 유발하지만 민감화 빈도 측면에서 덜 중요함”을 발견했다.</p> <p>한 연구에서 남성과 여성 지원자를 대상으로 희석하지 않은 시험 물질로 24시간 폐쇄 패치 테스트를 수행했으며 자극적인 반응은 발견되지 않았다(Katz, 1946).</p> <p>또 다른 연구에서 시트로넬롤은 아세톤에서 32% 농도로 지원자의 등에 도포되었다(Motoyoshi, 1979). 48시간 후 패치를 제거하고 필요한 경우 패치 제거 후 72, 96 및 120시간에 반복하여 부위를 평가했다. 그 결과 32%의 시트로넬롤은 중등도의 자극을 나타내는 것으로 밝혀져 40~70%의 부위에서 양성 반응을 보였다.</p> <p>0.2 ml의 시트로넬롤을 30명의 지원자의 상완 바깥쪽 피부에 4시간 동안 적용했을 때 자극 효과가 발견되지 않았다(Basketter, 2004).</p> <p>Citronellol 은 폐색 상태에서 온전하거나 손상된 토끼 피부에 24시간 동안 최대 강도를 적용했을 때 약간 자극적이었다.</p>	
눈 노출	토끼에서 중간 정도의 눈 자극을 유발하였다.	
급성 영향	피부와 눈에 대한 자극	
환경거동 (잔류성, 반감기 등)	<p>시트로넬롤의 계산된 반감기 3.9시간에 따르면, 물질은 대기 중 광화학 과정에 의해 빠르게 분해된다. 시트로넬롤은 OECD 기준에 따라 쉽게 생분해된다. 계산된 BCF는 물질이 유기체에 크게 축적되지 않음을 나타낸다. log K_{oc} 및 Henry의 법칙 상수에 대한 계산된 값을 기반으로 Citronellol은 수면에서 대기 중으로 천천히 증발할 것으로 예상되며 고체 토양 상으로의 흡착은 예상되지 않는다. 분포 모델링은 물질이 주로 물과 공기로 분포할 것으로 예측한다(Mackay, 레벨 I, 2007).</p>	

안전 가이드	
응급조치 요령	<p>오염 제거를 한다. 환자가 숨을 쉬지 않으면 훈련된 대로 요구 밸브 인공호흡기, 백-밸브-마스크 장치 또는 포켓 마스크를 사용하여 인공 호흡을 시작하는 것이 좋다. 필요한 경우 CPR을 수행한다. 즉시 흐르는 물로 오염된 눈을 씻어낸다. 구토를 유도하면 안된다. 구토가 발생하면 환자를 앞으로 기울이거나 왼쪽으로(가능한 경우 머리를 아래로 향하게) 두어 기도를 개방하고 흡인을 방지한다. 환자를 안정시키고 정상 체온을 유지한다. 의사의 진료를 받아야 한다.</p> <p>모니터링, 산소치료를 한다. 눈이 오염된 경우 즉시 물로 세척한다. 섭취 시 입을 헹군다. 최대 200 mL의 물을 5 mL/kg 투여할 수 있다. 구역반사가 강하고 침을 흘리지 않으면 희석을 위해 오염 제거 후 건조 멸균 드레싱으로 피부 화상을 덮는다.</p>
취급 및 보관	<p>[취급] 상점과 작업 공간의 환기를 철저히 하시오.</p> <p>[화재 및 폭발에 대한 보호] 정전기 방지 - 발화원은 깨끗하게 유지되어야 함 : 소화기는 편리하게 보관하십시오.</p> <p>[보관] 건조하고 통풍이 잘 되는 곳에 용기를 단단히 밀폐하여 보관하십시오. 보관 조건에 대한 추가 정보 : 공기로부터 보호하십시오. 용기는 단단히 밀봉하여 보관해야 한다. 건조한 장소, 열로부터 보호하십시오.</p>

[참고문헌]

- 1) https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3_7-dimethyloct-6-en-1-ol#section=Taste
- 2) https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_KR_CB0377986.htm
- 3) <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14242/7/3/1>
- 4) USEPA; SCREENING-LEVEL HAZARD CHARACTERIZATION Terpenoid Primary Alcohols and Related Esters Category (September, 2009); Available from as of June 11, 2015:
- 5) 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
- 6) Sigma-Aldrich; Safety Data Sheet for beta-Citronellol. Product Number: C83201, Version 4.10 (Revision Date 03/06/2015). Available from, as of June 12, 2015: <https://www.sigmaaldrich.com/safety-center.html>