

식품 중 발기부전치료제 및 사용금지 성분 모니터링

윤지숙 · 최장덕 · 권기성 · 조천호*

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 신중유해물질팀

Monitoring of illegal compounds and prohibited natural ingredients in foods

Jisuk Yun, Jangduck Choi, Kisung Kwon, and Cheon-Ho Jo*

New Hazardous Substance Team, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Ministry of Food and Drug Safety

Abstract Illegally adulterated compounds, such as impotency drugs and their synthetic analogues, which have been purported to enhance sexual potency or mood, have been constantly detected in foods including dietary supplements. The adulterated foods with these illegal compounds may threaten public health because their safety and efficacy have not been verified. This study was aimed at investigating illegal compounds in foods and counterfeit products. 54 illegal compounds were assayed using a simultaneous analytical method involving liquid chromatography equipped with photo diode array (LC-PDA) and LC coupled with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). The method was validated in terms of selectivity, linearity, limit of detection (LOD), limit of quantification (LOQ), precision and accuracy. In 48 of 161 samples, we identified 7 different illegal compounds, including sildenafil, tadalafil, chlropretadalafil, demethylsildenafil, dimethylthiosildenafil, icariin and yohimbine. When purchasing products marketed for erectile dysfunction or aphrodisiacs, utmost care should be taken owing to the possible presence of these illegal compounds.

Keywords: illegal compound, impotency drug, erectile dysfunction, phosphodiesterase type 5 inhibitor, adulteration

서 론

경제성장, 산업의 발달과 함께 건강에 대한 관심이 증가되면서 다양한 기능성을 표방하는 식품들이 판매되고 있다. 최근 해외 인터넷을 통한 구매가 쉬워지면서, 우리나라에 정식으로 수입 허가된 제품이 아니더라도 해외직구를 통해 건강기능식품이나 식이 보충제 등의 식품을 손쉽게 구매할 수 있게 되었다. 그러나 일부 식품은 성능 개선, 원기 증진, 피로 회복 등에 효능을 갖고 있는 것처럼 허위과대광고 되고 있으며, 천연(natural) 혹은 허브 제형(herbal formulation)으로 판매되고 있는 식품은 안전한 것처럼 광고하고 있다. 그러나 이들 식품에는 의약품 성분이나 식품에서는 사용이 금지된 원료가 포함되어 있는 경우도 있어 주의가 필요하다. 또한 정부의 감시를 피하기 위하여, 실데나필(sildenafil), 타다라필(tadalafil), 바데나필(vardenafil) 같은 발기부전치료제 성분의 화학구조를 일부 변형시킨 유사물질이 지속적으로 합성되어 식품에 첨가되고 있다. 식품의약품안전처에서는 2002년 비아그라의 주성분인 실데나필의 화학구조를 변형시킨 호모실데나필(homosildenafil)과 홍데나필(hongdenafil)을 세계 최초로 발견하여 규명하였으며(1-3), 현재 발기부전치료제 유사물질 42종을 식품공전에 고시하여 관리하고 있다(4).

식품 위생법 제1장 제2조에서는 ‘식품이란 모든 음식을 말하며, 의약품으로 섭취하는 것을 제외한다’고 정의 있으며, 제2장 제4조에는 유독유해물질이 들어 있거나 묻어 있는 것 또는 그럴 할 염려가 있는 식품 등을 판매하거나 판매할 목적으로 채취, 제조, 수입, 가공, 사용 조리, 저장, 소분, 운반 또는 진열하지 못하도록 명시되어 있다(5). 다만 식품위생법 제2장 제7조 제1항, 제2항 또는 법 제9조 제1항, 제2항에 따른 식품 등의 제조·가공 등에 관한 기준 및 성분에 관한 규격(식품 등의 기준 및 규격)에 적합한 것과 식품 등의 기준 및 규격이 정해지지 아니한 것으로서 식품의약품안전처장이 법 제57조에 따른 식품위생심의위원회의 심의를 거쳐 유해의 정도가 인체의 건강을 해칠 우려가 없다고 인정하는 것은 제외된다(5). 식품공전 제2.5.12에는 발기부전치료제 등과 유사한 물질을 발기부전치료제, 당뇨병치료제, 비만치료제 등과 화학구조가 근원적으로 유사한 합성물질로 정의하고 있으며 식품 중에 검출되어서는 아니 된다고 명시되어 있다(4).

발기부전치료제 유사물질의 안전성이나 유효성에 대한 연구는 거의 없을 뿐만 아니라, 흡수, 분포, 대사, 배설과 같은 약물동태(Pharmacokinetics, PK)나 체내 동태(Drug Metabolism and Pharmacokinetics, DMPK), 독성, 부작용 등이 입증되지 않았다. 그러므로, 발기부전치료제 유사물질을 임의로 식품 등에 첨가하여 복용할 경우 심각한 위해가능성이 있을 것으로 사료된다. 싱가포르에서는 1998년부터 2009년까지 성능개선, 통증완화, 다이어트를 목적으로 건강보조식품 섭취 후 부작용을 경험한 사람 627명 중 22명이 사망하였는데, 이 중 10명은 간독성으로 사망하였고, 사망 전 심각한 저혈당과 의식불명 증상이 나타났다(6). 홍콩에서는 홍데나필이 첨가된 식품을 섭취한 28세의 건강한 성인남성의 걸음이 불안정해지고 자주 넘어지는 등의 보행장애를 보였다(7). 캘리포니아 독성 관리시스템(California Poison Control System)

*Corresponding author: Cheon-Ho Jo, New Hazardous Substance Team, Food Safety Evaluation Department, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Ministry of Food and Drug Safety, Cheongju, Chungbuk 28159, Korea
Tel: +82-43-719-4453
Fax: +82-43-719-4450
E-mail: jch77@korea.kr
Received May 17, 2016; revised June 15, 2016;
accepted July 10, 2016

의 보고에 의하면, 2000년부터 2006년까지 요힘빈이 함유된 제품 섭취 후 238건의 부작용이 보고되었는데, 소화장애 46%, 심계항진 43%, 불안 혹은 보행장애 33%, 고혈압 25% 등의 부작용이 나타났다(8).

그러므로 본 연구는 부정물질이 혼입된 불량식품을 안전하게 관리하기 위한 기초자료로 활용하기 위하여, 식품 중 부정 혼입되는 발기부전치료제와 그 유사물질과 식품에 사용이 금지된 원료의 활성성분인 이카린, 요힘빈을 포함하여 총 54종의 부정물질을 모니터링 하였다.

재료 및 방법

분석 대상 시료

부정 혼입된 발기부전치료제와 유사물질, 사용금지 성분을 모니터링하기 위하여 해외 인터넷 사이트나 오프라인 매장을 통해 유통되고 있는 건강식품이나 식이보충제를 포함한 식품과 최음제, 가짜 발기부전치료제 등을 구입하였다. 온라인 구매는 한글로 되어 있는 해외 인터넷 사이트나 판매자가 우리나라 사람이거나 해외 동포이어서 우리나라 국민이 쉽게 이용할 수 있는 사이트를 검색하여 구매하였다. 오프라인 구매는 서울, 부산, 대구, 대전, 광주, 울산, 부천, 광양, 순천에 있는 대형마트, 백화점, 성인용품 등에서 판매되고 있는 제품을 구입하였다. 분석을 위해 구입한 시료는 총 161건으로, 온라인에서 124건, 오프라인에서 37건을 구입하였다. 구입한 시료는 분석 전까지 판매되는 조건과 동일한 조건에서 보관하였다.

표준품 및 시약

본 연구에서 분석한 사용금지 성분은 Table 1에 나타내었다. 발기부전치료제 표준품 실데나필은 화이자(New South Wales, Australia)에서 제공받았고, 타다라필은 릴리(Madrid, Spain), 바테나필은 바이엘(Leverkusen, Germany), 아바나필은 중외제약(Dangjin, Korea), 미로데나필(miroadenafil)은 SK Chemical (Ansan, Korea), 유데나필(udenafil)은 동아제약(Cheonan, Korea)에서 제공받았다. 실데나필 유사물질 31종, 타다라필 유사물질 8종, 바테나필 유사물질 5종, 기타 발기부전치료제 유사물질 2종은 2008년-2015년에 식품의약품안전처에서 합성한 표준품을 사용하였다. 이카린(icariin), 요힘빈(yohimbine)은 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA)에서 구입한 표준품을 사용하였다. Sodium-1-hexane sulfonate와 포름산(formic acid)은 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA),

인산(phosphoric acid)은 Wako (Osaka, Japan) 제품을 사용하였고, 액체크로마토그래피(liquid chromatography, LC)용 아세토니트릴(acetonitrile)과 메탄올(methanol)은 Merck (Darmstadt, Germany)에서 구입하였고, 물은 Thermo Scientific Barnstead Nanopure (Marietta, OH, USA)를 이용하여 18.2 mΩ로 제조한 초순수 3차 증류수를 사용하였다.

표준용액의 조제

표준원액(stock standard solution)을 제조하기 위하여 표준품 54종을 각각 메탄올에 녹여 각각 10 mg/10 mL이 되도록 제조하였다. 발기부전치료제 및 그 유사물질, 요힘빈, 이카린 등 부정물질 54종을 동시분석하기 위하여 4개 그룹으로 나누었으며, 표준원액을 70% 메탄올로 희석하여 감도에 따라 10-200 mg/L의 농도가 되도록 혼합 표준용액(mixed standard solution)을 제조하였다. 검량선(calibration curve) 작성을 위한 표준용액(working standard solution)은 1-100 mg/L의 농도가 되도록 희석하여 사용하였다. 표준원액과 혼합표준용액은 갈색병에 담아 4°C에서 냉장 보관하였다.

전처리 방법

균질화한 검체 1g을 정확히 달아 50 mL 용량의 메스플라스크로 옮기고 물 15 mL를 가하여 습윤화하였다. 메스플라스크에 메탄올 25 mL를 가하여 10분간 초음파 추출한 후 메탄올로 눈금을 채우고 0.45 μm 시린지 필터(syringe filter, Teknokroma, Barcelona, Spain)로 여과하여 시험용액으로 사용하였다.

기기 및 분석조건

HPLC 분석용 컬럼은 Shiseido Capcell Pak C18 MG II (4.6×250 mm, 5.0 μm)를 사용하였다. 0.5 mM sodium-1-hexane sulfonate가 들어있는 0.1% 인산(이동상 A)과 95% 아세토니트릴(이동상 B)을 사용하여 1.2 mL/min의 유속으로 gradient 조건으로 분석하였다. 파장조건은 291 nm (200-400 nm)이었고, 컬럼 온도는 40°C, 시료 주입량은 2 μL이었으며, 총 분석시간은 60분이었다 (Table 2). 본 연구에서는 발기부전치료제 및 그 유사물질, 요힘빈, 이카린 등 부정물질 54종을 group 1 (18종), gorup 2 (18종), group 3 (9종), group 4 (9종)로 나누어 동시분석 하였으며, 부정물질 54종의 HPLC 크로마토그램은 Fig. 1에 나타내었다.

스크리닝 결과 부정물질이 검출되었거나 의심되는 경우 LC-MS/MS로 정성시험을 하였다. LC-MS/MS 분석은 Waters사의 Xevo TQ-S (Milford, MA, USA)를 사용하였으며, 분석용 컬럼은

Table 1. Classification of 54 illegal compounds investigated in this study

Classification	Compounds
Anti-impotence drugs (6)	Avanafil, mirodenafil, sildenafil, tadalafil, udenafil, vardenafil
Sildenafil analogues (31)	Acetyl acid, benzylsildenafil, carbodenafil, chlorodenafil, cinnamylidenafil, cyclopentynafil, homosildenafil, demethylhongdenafil, dichlorodenafil, dithiodesmethylocarbodenafil, dimethylsildenafil, dimethylthiosildenafil, gendenafil, hongdenafil, hydroxychlorodenafil, hydroxyhomosildenafil, hydroxyhongdenafil, hydroxythiohomosildenafil, imidazosagatriazinone, methylhydroxyhomosildenafil, mutaprodenafil, nitrodenafil, norneosildenafil, oxohongdenafil, piperidinohongdenafil, propoxyphenylthioaidenafil, propoxyphenylthiohomosildenafil, propoxyphenylthiohydroxyhomosildenafil, propoxyphenylthiosildenafil, thiohomosildenafil, thiosildenafil
Tadalafil analogues (8)	Acetaminotadalafil, aminotadalafil, chloropretadalafil, demethyltadalafil, diethylaminopretadalafil, homotadalafil, 2-hydroxypropylnortadalafil, N-octylnortadalafil
Vardenafil analogues (5)	Acetylvardenafil, desulfovardenafil, hydroxyvardenafil, norneovardenafil, pseudovardenafil
Other analogues (2)	Thioquinapiperifil, xanthoanthrafil
Natural ingredients (2)	Icariin, yohimbine

Table 2. HPLC-PDA conditions for simultaneous analysis of erectile dysfunction active ingredients and natural ingredients

Instrument	Shiseido Nanospace S1-2 HPLC-PDA		
Column	Capcell Pak C18 MG II (4.6×250 mm, 5.0 μm)		
Column temperature	40°C		
Mobile phase	A: 0.5 mM sodium-1-hexane sulfonate in 0.1% phosphoric acid		
	B: 95% acetonitrile		
Gradient conditions	Time (min)	A(%)	B(%)
	Initial	85	15
	6	85	15
	15	70	30
	30	60	40
	32	60	40
	40	0	100
	50	0	100
	52	85	15
	60	85	15
Flow rate	1.2 mL/min		
Injection volume	10 μL		
Detector	UV 291 nm (200-400 nm)		

Table 3. UPLC-MS/MS conditions for analysis of erectile dysfunction active ingredients and natural ingredients

Instrument	Waters AQUITY UPLC			
Column	AQUITY UPLC™ BEH C18 (2.1×100 mm, 1.7 μm)			
Column temperature	40°C			
Mobile phase	A: 0.1% formic acid in D.W.			
	B: 0.1% formic acid in acetonitrile			
UPLC	Time (min)	A (%)	B (%)	
	Initial	95	5	
	Gradient conditions	3.0	95	5
		7.0	90	10
		14.0	20	80
		16.0	20	80
		16.1	5	5
		18.0	95	5
Flow rate	0.3 mL/min			
Injection volume	2 μL			
Instrument	Waters Xevo TQ-S			
Ionization source	ESI			
Desolvation temperature	500°C			
MS/MS Desolvation gas flow	800 L/h			
Capillary voltage	2.5 kV			
Cone voltage	25 V			
Source temperature	150°C			

Waters AQUITY UPLC™ BEH C18 (2.1×100 mm, 1.7 μm)이었다. 이동상은 0.1% 포름산이 들어있는 물(이동상 A)과 0.1% 포름산이 들어있는 아세토니트릴(이동상 B)을 사용하였다. 시료 주입량은 2 μL이었고, 0.3 mL/min의 유속으로 gradient 조건으로 분석 하였다(Table 3).

정량분석을 위하여 표준용액을 농도별로 희석하여 검량선을 작성하였다. 검량선에서 얻어진 표준물질의 피크 면적을 Y축으로 하고 표준물질의 농도를 X축으로 하여 검량선을 작성하고, 시험용액의 면적을 Y축에 대입하여 시료 중 부정물질의 함량을 계산 하였다.

$$\text{시료 중 부정물질의 함량(mg/g)} = C \times \frac{V}{S} \times D$$

- C: 검량곡선에서 계산된 각각의 부정물질 농도(mg/L)
- V: 시험용액의 최종 부피(L)
- S: 시료 채취량(g)
- D: 희석배수

시험법 유효성 검증

시험법 유효성 검증은 2014년 식품의약품안전처에서 수행한 선행연구(9)에서 분석하지 않았던 4종의 물질인 디에틸아미노프레타다라필(diethylaminopretadalafil), 디티오데스메틸카보데나필(dithiodesmethylcarbodenafil), 뮤타프로데나필(mutaprodrenafil), 2-하이드록시프로필노르타다라필(2-hydroxypropylnortadalafil)에 대해서 시행하였다. 시험법 유효성 검증을 위하여 선택성(selectivity), 직선성(linearity), 검출한계(limit of detection, LOD), 정량한계(limit of quantification, LOQ), 정밀성(precision), 정확성(accuracy)을 확인하였다. 부정물질이 검출되지 않은 시료에 부정물질 4종의 표준용액을 첨가하여 선택성을 확인하였고, 직선성은 표준용액을 농도별로 분석하여 검량선을 작성한 후 회귀식과 결정계수(coefficient of determination, r²)를 산출하였다. 표준용액을 첨가한

시료를 5회 반복 측정하여 표준편차(standard deviation, σ)를 산출하였으며, 검출한계(LOD)는 3σ, 정량한계(LOQ)는 10σ로 결정 하였다. 정확성(accuracy)은 회수율로 확인하였으며, 부정물질 4종의 기기 정량한계(0.5 μg/mL)의 10, 50배 농도인 5, 25 μg/mL에서 회수율을 확인하였다. 회수율 실험은 각 농도수준에서 5반복씩 3일간 수행하였다. 정밀성은 상대표준편차(% RSD)로 나타내었으며, 1일 동안 2 농도 수준에서 5회 반복하는 일내 분석(intra-day assay)과 3일에 걸쳐 동일 실험을 반복하는 일간 분석(inter-day assay)을 실시하였다.

결과 및 고찰

시험법 유효성 검증

부정물질 4종에 대한 선택성을 확인하기 위하여 대조시료와 표준용액을 첨가한 시료를 LC분석 결과, 대조시료에서는 부정물질 4종의 피크가 검출되지 않았고, 표준용액을 첨가한 시료에서는 표준용액의 머무름 시간(RT)과 스펙트럼이 동일한 피크가 검출되었으며, 0.5% 범위 내에서 방해하는 피크가 검출되지 않아 특이성이 있는 것으로 나타났다. LC-MS/MS 분석결과 대조시료에서는 부정물질 4종의 모이온(precursor ion)이 검출되지 않았고, 표준용액을 첨가한 시료에서는 표준용액의 피크와 머무름 시간이 일치하였고, 딸이온(product ion)의 질량 스펙트럼이 동일한 패턴을 보였다. 검량선 작성을 위하여 표준용액을 0.5-50 μg/mL가 되도록 희석하여 LC로 분석한 결과, 결정계수(r²)가 0.998 이상으로 우수한 직선성을 보였다(Table 4). 부정물질 4종에 대한 검출한계 및 정량한계는 Table 4에 나타내었다. 본 연구에서는 가장

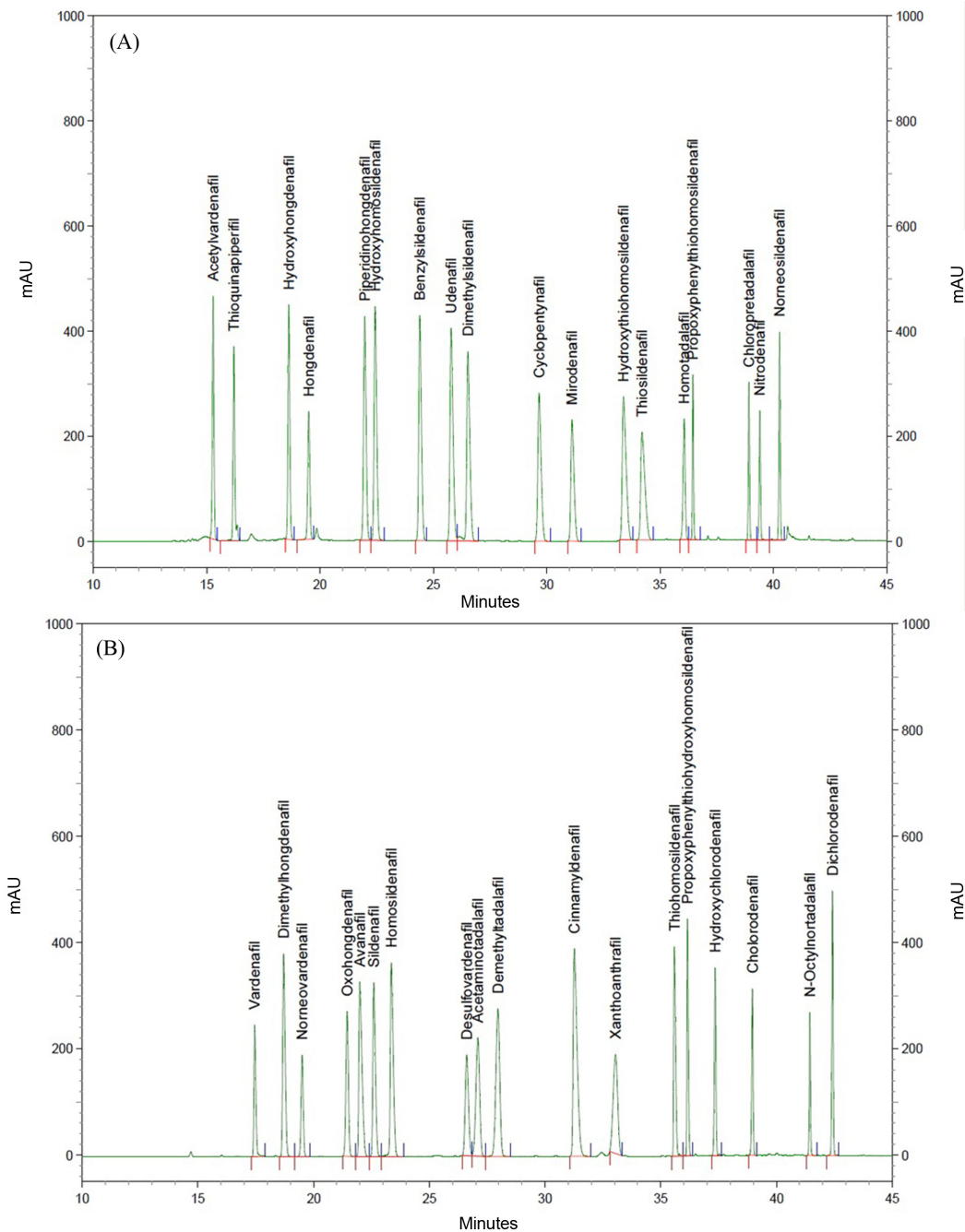


Fig. 1. HPLC chromatograms of 54 erectile-dysfunction active ingredients. (A) 18 mixed standard solution (Group 1), (B) 18 mixed standard solution (Group 2), (C) 9 mixed standard solution (Group 3), (D) 9 mixed standard solution (Group 4).

높은 값을 적용하여 검출한계 10 µg/mL, 정량한계 25 µg/mL으로 적용하였다. 회수율은 AOAC 가이드라인(10)인 75-120%에 모두 적합하였다. 1일간 2 농도 수준에서 5회 반복하는 일내 분석과 3일에 걸쳐 동일 실험을 반복하는 일간 분석을 실시한 결과, 상대표준편차는 AOAC 가이드라인(10)인 8% 미만에 모두 적합하였다.

식품 및 가짜 발기부전치료제 중 부정물질 모니터링

정부의 감시를 피하기 위하여 발기부전치료제 성분의 화학구조를 일부 변형시킨 발기부전치료제 유사물질을 제조하여 식품 등에 부정 혼입하여 판매하고 있다. 본 연구에서는 식품 중 부정

혼입되는 발기부전치료제 및 그 유사물질과 식품에 사용이 금지된 원료의 활성성분인 이카린, 요힘빈을 포함하여 총 54종의 부정물질을 모니터링 하였다. 이를 위하여 성기능 개선을 표방하거나 발기부전치료제 및 그 유사물질의 혼입이 의심되는 식품이나 최음제, 가짜 발기부전치료제 등 161건을 온라인 및 오프라인으로 구매하였다.

분석결과 161건의 시료 중 48건에서 부정물질이 검출되었으며, 검출비율은 약 30%이었다(Table 6). 부정물질이 검출된 시료 48건 중 39건(81%)은 해외 인터넷사이트를 통해 구매한 제품이었다고, 9건(19%)은 오프라인(성인용품점)에서 구매한 제품이었다. 부정물질이 검출된 48건을 유형에 따라 분류하였을 때, 식이보충제

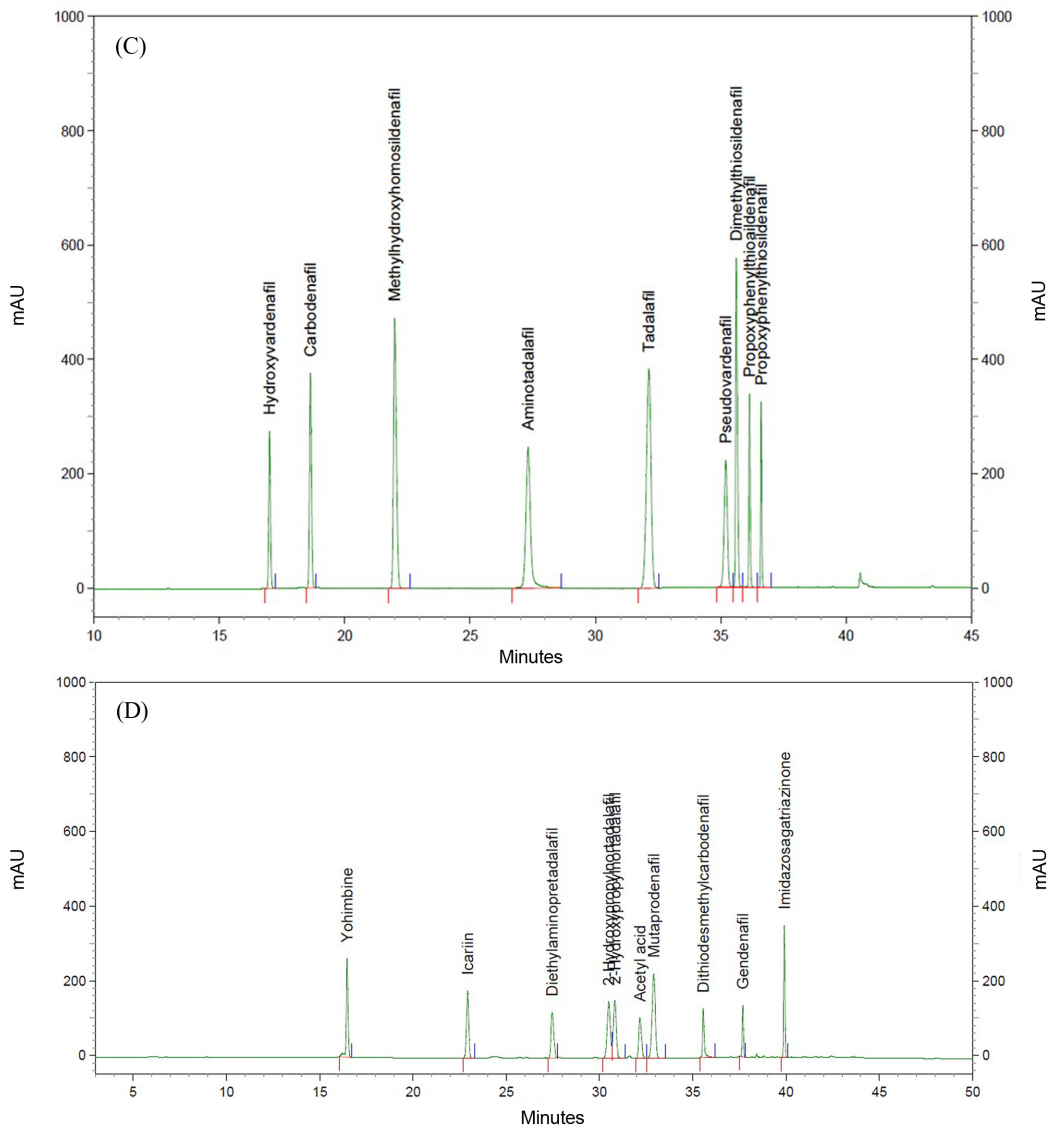


Fig. 1. Continued.

(dietary supplement)가 34건으로 가장 많았고, 다음으로 미표시가 11건, 허브보충제(herbal supplement)가 3건이었다(Fig. 2). 또한 부정물질이 검출된 48건을 제조국가별로 분류하였을 때, 미국이 40건으로 가장 많았고, 미표시 제품이 5건이었고, 오스트레일리아, 영국, 이탈리아는 각각 11건으로 나타났다(Fig. 3). 미국제품에서 부정물질이 많이 검출된 이유는 해외 인터넷 사이트에서 가장 손쉽게 구매할 수 있는 시료가 미국제품이었기 때문으로 사료된다.

본 연구에서 가장 많이 검출된 부정물질은 이카린으로 20건이 검출되었으며, 다음으로는 요힘빈 16건, 타다라필 16건, 실테나필

11건, 클로로프레타다라필(chloropretadalaflil) 4건, 디메틸실테나필(dimethylsildenafil) 1건, 디메틸티오실테나필(dimethylthiosildenafil) 이 1건 검출되었다(Table 7). 부정물질의 검출 농도는 이카린 0.1-46.8 mg/g, 요힘빈 0.04-8.8 mg/g, 타다라필 1.2-99.7 mg/g, 실테나필 0.5-170.8 mg/g, 클로로프레타다라필 0.3-0.8 mg/g, 디메틸실테나필 1.6 mg/g, 디메틸티오실테나필 195.9 mg/g이었다. 천연(natural) 이어서 안전하다는 인식으로 인해 허브와 식품에 사용이 금지된 생약이나 한약재 등으로 만든 제품이 인터넷을 통해 판매되고 있다. 이카린이 들어 있는 삼지구엽초는 주류에는 사용할 수 있으

Table 4. Linearity, LOD and LOQ of diethylaminopretadalaflil, dithiodesmethylcarbodenaflil, mutaprodenafil and 2-hydroxypropylnortadalaflil

Analyte	Regression equation	r ²	Instrumental		Method	
			LOD (µg/mL)	LOQ (µg/mL)	LOD (µg/mL)	LOQ (µg/mL)
Diethylaminopretadalaflil	y=55283x-35275	0.9984	0.1	0.2	5.0	10.0
Dithiodesmethylcarbodenaflil	y=171873x+165817	0.9986	0.2	0.5	10.0	25.0
Mutaprodenafil	y=44619x-31478	0.9982	0.1	0.4	5.0	20.0
2-Hydroxypropylnortadalaflil	y=70971x-43965	0.9986	0.1	0.3	5.0	15.0

Table 5. Accuracy and precision of diethylaminopretadafil, dithiodesmethylcarbodenafil, mutaprodenafil and 2-hydroxypropylnortadalafil

Applied concentration (ng/mL)	Analyte	Accuracy (% Recovery) (n=15, α=0.01)	Precision (% RSD)	
			Intra-day	Inter-day
5	Diethylaminopretadafil	93.1±3.7	1.1	1.1
	Dithiodesmethylcarbodenafil	85.5±3.8	5.0	5.9
	Mutaprodenafil	93.7±1.6	5.9	6.6
	2-Hydroxypropylnortadalafil	93.3±1.9	0.7	2.6
25	Diethylaminopretadafil	90.5±3.0	0.6	3.1
	Dithiodesmethylcarbodenafil	98.2±2.7	2.4	1.6
	Mutaprodenafil	91.6±3.5	3.6	4.9
	2-Hydroxypropylnortadalafil	89.0±3.0	1.8	4.1

¹⁾The values are recovery (%)±confidence interval.

Table 6. Number of samples collected and adulterated in this study

Number of collected samples			Number of detected samples			Detection rate (%)
on-line	off-line	sum	on-line	off-line	sum	
124	37	161	39	9	48	30

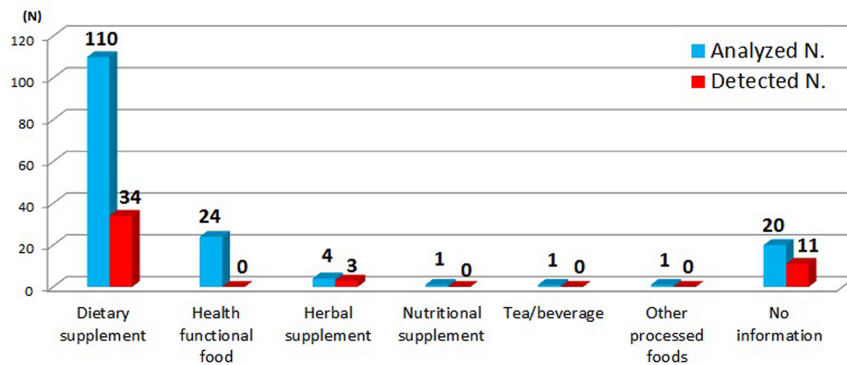


Fig. 2. Classification of 161 samples by food type.

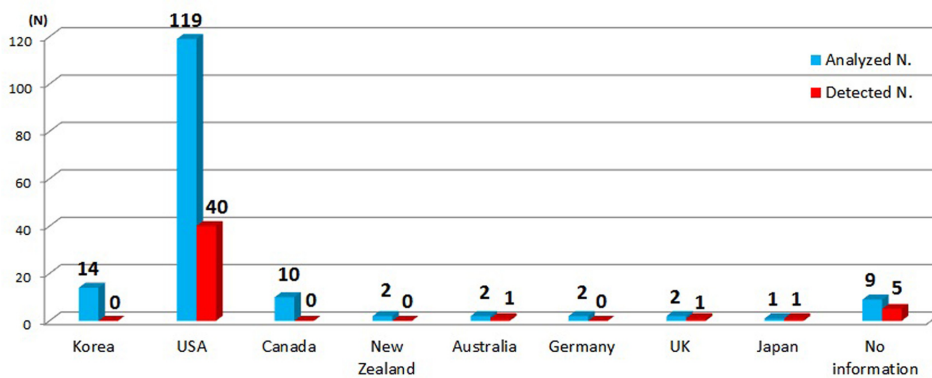


Fig. 3. Classification of 161 samples by manufacturing country.

나 식품에는 사용할 수 없는 원료이며, 요힘빈이 들어있는 요힘베 껍질(yohimbe bark)도 식품에 사용이 금지된 원료이므로 해외 인터넷 사이트에서 식품을 구입할 때 각별한 주의가 필요하다.

성인용품점에서 구입한 시료 11건 중 5건은 가짜 발기부전치료제로 실테나필이나 타다라필이 검출되었다(Table 8). 이 중 3건은 표시된 함량보다 적은 양의 실테나필이 검출되었고, 2건은 표시된 함량보다 1.2-3.7배 높은 양의 실테나필과 타다라필이 검출

되었다. 또한 성분표시에는 타다라필로 되어 있으나 실테나필이 검출된 시료도 있었고, 실테나필과 타다라필이 동시에 검출된 시료도 있었다. 이는 시중에 판매되고 있는 가짜 발기부전치료제가 허가받지 않은 시설에서 불법적으로 제조되기 때문에 순도가 낮으며, 단기간에 효과를 보기 위하여 과량을 혼입하거나 두 성분을 함께 혼입한 것으로 사료된다.

부정물질이 검출된 시료 중 20건에서는 두 가지 이상의 부정

Table 7. Levels of erectile-dysfunction active ingredients and natural ingredients in this study

	Detected N.	Concentration		Content (mg/unit) ²⁾
		Mean ¹⁾ (mg/g)	Range (mg/g)	
Tadalafil	16	39.7±27.9	1.2-99.7	0.8-70.8
Sildenafil	11	85.6±59.0	0.5-170.8	0.2-122.1
Chloropretalafil	4	0.7±0.2	0.3-0.8	0.02-0.3
Yohimbine	16	3.2±3.0	0.04-8.8	0.02-4.7
Icariin	20	5.6±13.3	0.1-46.8	0.1-36.8
Dimethylsildenafil	1	1.6	1.6	0.9
Dimethylthiosildenafil	1	195.9	195.9	129.3

¹⁾The values are mean±standard deviation.

²⁾Content per dosage form, such as capsule, tablet, pill, strip or scoop

Table 8. Levels of sildenafil and tadalafil in the fake impotency drugs

Sample ID	Ingredient indication	Detected compound	Concentration (mg/g)	Content (mg/unit)
A-002	Sildenafil 20 mg	Sildenafil	0.5	0.2
		Tadalafil	20.6	9.4
A-003	Sildenafil 100 mg	Sildenafil	170.8	122.1
A-004	Sildenafil 100 mg	Sildenafil	112.5	85.9
A-005	Tadalafil 20mg	Sildenafil	152.7	74.1
A-106	Sildenafil 300mg	Sildenafil	76.6	55.4

물이 동시 검출되었다. 발기부전치료제인 실테나필과 타다라필은 발기에 관여하는 효소인 cyclic guanosine monophosphate (cGMP)-특이적인 phosphodiesterase type 5 (PDE-5)의 선택적, 가역적 억제제로, 성적 자극으로 인해 질소산화물(nitric oxide)이 국소적으로 방출될 때 PDE-5를 억제하여 해면체(corpus cavernosum)에서 cGMP의 수치를 증가시키고, 평활근 이완과 음경조직에 혈액이 유입되면서 발기(erection)를 일으키게 된다(11). 이처럼 실테나필과 타다라필은 작용 메카니즘이 동일하지만, 발현시간과 발기 지속시간은 차이가 있다. 실테나필은 신속히 흡수되어 30-120분에 최고 혈장농도에 도달하며, 발기 지속시간이 4시간으로 짧은 편이지만, 타다라필은 발현시간이 16-30분으로 빠르고 지속시간이 24-36시간으로 길다. 이러한 이유로 인하여, 실테나필과 타다라필을 함께 혼입함으로써 시너지 효과를 내려는 것으로 사료된다. 그러나 실테나필과 타다라필이 함께 들어 있는 시료 중 일부는 하루 권장 복용량을 초과한 용량이 들어 있으므로, 심혈관계 질환이나 저혈압이 있는 환자들이 섭취하였을 경우 위험을 초래할 수도 있다. 허가받은 발기부전치료제라 할지라도 두통, 안면홍조, 소화불량, 안구충혈, 어지러움, 복통, 시각장애, 요통, 근육통 등의 부작용이 보고되고 있다. PDE-5의 선택적 억제제인 발기부전치료제는 약물간 상호작용을 일으킬 수도 있는데, 질산염(nitrate)이 함유된 약제나 알파-차단제(α -blocker)와 병용 섭취 시 심각한 저혈압이나 실신을 일으킬 수 있으며, 생명을 위협할 수도 있다(12). 또한 일부 발기부전치료제 유사물질은 발기부전치료제와 비슷한 효과를 나타내지만 선택성이 낮아 부작용을 초래할 수도 있다. 실테나필의 유사물질인 홍테나필은 실테나필과 같은 효과를 내지만, PDE-5와 PDE-6 선택성이 낮아 망막에 있는 PDE-6를 억제하여 시력 장애의 위험률을 증가시킨다(13).

식품 중 부정 혼입성분이 검출되었을 경우, 식품위생법에 근거하여 행정처분을 받게 된다(5). 부정물질이 검출된 시료 중 해외 인터넷사이트에서 구매한 식품은 방송통신위원회와 관세청에 정보를 공유하여 인터넷 사이트 접속차단 및 통관금지 품목 지정을 통해 해당 식품이 국내 유입되지 못하도록 조치하였다. 이러

한 부정물질이 함유된 부정불량식품을 관리하기 위하여 지속적인 모니터링 및 검사, 유통차단 등 지속적인 관리가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

성기능개선, 원기증강 등에 효과가 있는 것으로 판매되고 있는 식품 등에서 발기부전치료제 및 그 유사물질 등이 불법적으로 혼입되어 검출되고 있다. 이들 부정물질이 혼입된 불량식품은 안전성과 유효성이 입증되지 않았기 때문에 국민건강을 위협할 수 있다. 그러므로 본 연구에서는 식품과 가짜 발기부전치료제에 불법 혼입된 부정물질을 모니터링하기 위하여, 해외 인터넷 사이트와 오프라인 매장에서 성기능개선, 원기증진을 표방하는 식품과 최음제, 가짜 발기부전치료제 161건을 구입하였다. 시험방법의 유효성 검증을 위하여 선택성, 직선성, 검출한계, 정량한계, 정확성, 정밀성을 검토하였다. LC-PDA와 LC-MS/MS를 이용하여 부정물질 54종을 동시분석한 결과, 48건의 시료에서 7종의 부정물질(요힘빈, 이카린, 실테나필, 타다라필, 클로로프레타다라필, 데메틸실테나필, 디메틸치오실테나필)이 검출되었다. 성기능개선이나 최음제로 판매되는 제품에는 부정물질이 혼입될 가능성이 있으므로, 이들 제품을 구입할 때는 각별한 주의가 필요하다.

감사의 글

본 연구는 2016년도 식품의약품안전처의 연구개발비(16161미래식059)에 의해 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

References

- Shin MH, Hong MK, Kim WS, Lee YJ. Studies on the Sildenafil in Foods. Ministry of Food and Drug Safety. Cheongju, Korea. pp. 459-465 (2002)
- Shin MH, Hong MK, Kim WS, Lee YJ, Jeoung YC. Identifica-

- tion of a new analogue of sildenafil added illegally to a functional food marketed for penile erectile dysfunction. *Food Addit. Contam.* 20: 793-796 (2003)
3. Shin C, Hong M, Kim D, Lim Y. Spectral assignments and reference data. *Magn. Reson. Chem.* 42: 1060-1062 (2004)
 4. MFDS. Food Code. Ministry of Food and Drug Safety. Cheongju, Korea. pp 39-44 (2015)
 5. MFDS. Food Sanitation Law. Ministry of Food and Drug Safety. Cheongju, Korea. pp. 23-35 (2015)
 6. Patel DN, Low WL, Tan LL, Tan MM, Zhang Q, Low MY, Chan CL Koh HL. Adverse events associated with the use of complementary medicine and health supplements: An analysis of reports in the Singapore Pharmacovigilance database from 1998 to 2009. *Clin. Toxicol.* 50: 481-489 (2012)
 7. Poon WT, Lam YH, Lai CK, Chan AY, Mak TW. Analogues of erectile dysfunction drugs: An under-recognised threat. *Hongkong Med. J.* 13: 359-363 (2007)
 8. Kearney T, Tu N, Haller C. Adverse drug events associated with yohimbine-containing products: A retrospective review of the California poison control system reported cases. *Clin. Toxicol.* 47: 827-829 (2010)
 9. MFDS. Monitoring and elucidation of novel illegal compounds in foods-about compounds relative to erectile dysfunction drugs and their analogues, steroids, etc. Ministry of Food and Drug Safety. Cheongju, Korea (2014).
 10. Association of Official Analytical Chemists (AOAC). Appendix K: Guidelines for dietary supplements and botanicals. Available from: http://www.aoac.org/aoac_prod_imis/AOAC_Docs/Standards_Development/eoma_appendix_k.pdf. Accessed May 11, 2016.
 11. Singh S, Prasad B, Savaliya AA, Shah RP, Gohil VM, Kqur A. Strategies for characterizing sildenafil, vardenafil, tadalafil, and their analogues in herbal dietary supplements, and detecting counterfeit products containing these drugs. *Trac-Trend. Anal. Chem.* 28: 13-28 (2009)
 12. Gur S, Kadowitz PJ, Gokce A, Sikka SC, Lokman U, Hellstrom WJG. Update on drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors prescribed as first-line therapy for patients with erectile dysfunction or pulmonary hypertension. *Curr. Drug Metab.* 14: 265-269 (2013).
 13. Venhuis BJ, de Kaste D. Towards a decade of detecting new analogues of sildenafil, tadalafil and vardenafil in food supplements: A history, analytical aspects and health risks. *J. Pharmaceut. Biomed.* 69: 196-208 (2012)