

식품 중 부정유해물질 (발기부전치료제 유사물질) 구조규명 및 분석

최 동 미*

식품의약품안전청, 신중유해물질과
(2007. 8. 16. 접수. 2008. 4. 2. 승인)

Structure elucidation and determination of illegal compounds (Anti-impotence drug analogues) in foods

Dongmi Choi*

New Hazard Chemicals Division, Korea Food & Drug Administration

#194 Tongil-Ro, Eunpyung-Gu, Seoul 122-704, Korea

(Received August 16, 2007; Accepted April 2, 2008)

요 약: 식품에 첨가할 수 없는 의약품이나 화학합성물질이 함유된 부정유해식품이 증가하고 있는 실정이다. 특히 발기부전치료제 성분인 실데나필, 바데나필 및 타다라필의 화학구조를 변형한 미지의 물질이 검출되고 있다. 또한 기존 식품의 기준규격 검사에 따른 단속을 피하기 위하여 성기능강화 등 치료효능을 지닌 의약품 성분의 화학구조를 변형한 불법으로 합성한 부정유해물질은 안전성이 전혀 입증되지 않았으므로 그 위해성이 우려되고 있다. 따라서 식품의 안전성을 확보하기 위하여 발기부전치료제의 화학구조를 변형한 호모실데나필, 홍데나필, 슈도바데나필, 아미노타다라필, 하이드록시호모실데나필, 하이드록시홍데나필, 디메틸실데나필, 잔소안트라필, 하이드록시바데나필, 노르네오실데나필, 데메틸홍데나필, 피페리디노홍데나필, 카보데나필, 치오실데나필, 디메틸치오실데나필, 아세틸바데나필의 총 16개의 발기부전치료 성분 유사물질 관련 자료와 식품 중 부정유해물질의 규명 및 분석 현황을 정리하였다.

Abstract: It is noted that illegal hazardous foods containing unauthorized drugs or synthetic drug analogues are increasing. Especially, reported are unknown compounds that have the modified chemical structures of the anti-impotence drugs such as sildenafil, vardenafil, and tadalafil. In addition, it is very reserved, since illegal synthetic compounds having similar chemical structures modified from anti-impotence drug to avoid the government inspection are not proved their safety at all. This review in relation to food safety, lists the illegal compounds added to foods and describes about the analytical methods to characterize 16 anti-impotence drug analogues such as homosildenafil, hongdenafil, pseudovardenafil, aminotadalafil, hydroxyhomosildenafil, hydroxyhongdenafil, dimethylsildenafil, xanthoanthrafil, hydroxyvardenafil, norneosildenafil, demethylhongdenafil, piperidinohongdenafil, carbodenafil, thiosildenafil, dimethylthiosildenafil, and acetylvardenafil.

Key words: food, anti-impotence drugs, structure elucidation, illegal compound

★ Corresponding author

Phone : +82-(0)2-380-1664 Fax : +82-(0)2-382-4892

E-mail : mechoi@kfda.go.kr

1. 서 론

최근 소비자들 사이에서는 식품을 단순한 먹거리로 섭취하는데 만족하지 않고 이를 통한 질병치료나 건강개선에 그 관심이 고조되고 있으며, 이와 같은 소비자들의 심리를 이용하여 식품에 첨가할 수 없는 의약품이나 화학합성물질이 함유된 부정유해식품의 유통이 나날이 증가하고 있는 실정이다.^{1,3} 특히 비아그라, 레비트라, 시알리스 및 자이테나는 중년남성의 갱년기 증상인 발기부전을 치료하는 의약품으로 오·남용 시 사망에 이를 수도 있는 심각한 부작용이 우려되어 반드시 의사의 처방에 의해서만 복용이 가능하다.⁴ 그러나 국민정서상 발기부전의 치료를 의사의 처방보다는 민간요법으로 해결하려고 하는 경향이 있어 실테나필, 바데나필 및 타다라필과 같은 발기부전치료 성분을 함유한 부정불량식품의 제조 및 유통이 사회적으로 커다란 문제가 되고 있다.

부정(不正)유해(有害)물질이란 ‘정당하지 않은 방법으로 제조한 인체의 건강을 해할 우려가 있는 물질’을 말한다. 식품위생법은 의약으로 섭취하는 것을 제외한 모든 음식물인 식품에는 유독·유해물질이 들어 있거나, 묻어 있거나 또는 그 염려가 있어서는 아니 된다고 규정하고 있으며 또한 불법으로 화학적 수단에 의하여 원소 또는 화합물에 화학반응을 일으켜 얻은 화학적 합성품을 함유하고 있는 식품 등은 판매하거나 판매할 목적으로 채취·제조·수입·가공·사용·조리·저장 또는 운반하거나 진열하지 못하게 되어 있다.⁵ 더욱이 기존 식품의 기준·규격 검사에 따른 단속을 피하기 위하여 성능강화 등 치료효능을 지닌 의약품 성분의 화학구조를 변형한 호모실테나필 등 불법으로 합성한 부정유해물질은 안전성이 전혀 입증되지 않았으므로 이를 함유한 식품은 국민의 건강을 다각적으로 위협하고 있으며 그 위해성은 예측 불허한 실정이다.

우리나라 식품의약품안전청(이하 식약청이라 함)을

비롯하여 일본 후생성, 미국 식약청, 캐나다 보건성 등에서는 홈페이지 등을 통하여 부정유해물질을 함유하고 있는 식품에 대해 소비자를 위한 경고를 하고 있다.^{1,2, 6-8} 우리나라의 경우, 우선적으로 국내 유통 식품 및 수입 식품을 검색하면서 성능 강화에 효능효과가 있는 것처럼 허위과대광고를 하는 식품을 선별하여 발기부전치료제의 주요성분인 실테나필, 바데나필 및 타다라필의 화학구조를 변형한 호모실테나필, 흥테나필, 슈도바데나필 및 아미노타다라필 등 총 16개의 발기부전치료 성분의 유사물질을 규명하였다. 또한 이를 토대로 식품으로 인한 위생상의 위해를 방지하고 국민보건의 증진을 위하여 식품공전에 식품 중 유해물질의 기준·규격을 불검출로 설정하여 관리하고 있다.⁹ 그리고 일본, 미국, 중국 등에도 정보를 제공하여 국내·외적으로 부정식품의 유통을 사전에 방지하고자 다각적으로 노력하고 있다.¹⁰ 이에 식품 중에서 지속적으로 검출되고 있는 부정유해물질의 규명 및 분석 현황을 정리하였다.

2. 발기부전치료제 및 그 유사물질

2.1. 발기부전치료제의 종류

삶의 질을 높여주는 “happy drug”의 일종인 비아그라(Viagra, 한국화이자)는 심장병 치료제를 개발하던 중 임상시험에 참가한 환자로부터 우연히 발견된 발기 증상으로 인하여 발기부전치료제로 각광을 받게 되었다. Table 1에 나타나있듯이 1998년 비아그라의 허가에 이어 레비트라(Levitra, 한국릴리), 시알리스(Cialis, 바이엘)와 같은 수입약품이 시판되었으며, 국내 약품의 경우, 2005년에 시판된 자이테나(Zydena, 동아제약)에 이어 2007년에는 엠빅스(M-vix, SK 케미칼)가 허가됨에 따라 총 5종류의 발기부전치료제가 시판되고 있다.¹⁰⁻¹¹ 이러한 발기부전치료제의 성분인 실테나필(Sildenafil; Sd), 타다라필(Tadalafil; Td), 바데

Table 1. The approved drugs for the treatment of erectile dysfunction in man by KFDA

ED Drug	Component	Dose (mg)	Common Side effect	Date
Viagra®	Sildenafil	25, 50, 100	Headache Dyspepsia	1998.08.04 2004.05.03
Cialis®	Tadalafil	20 10	Back pain Facial flushing	2001.10.31 2003.07.29
Levitra®	Vardenafil	5, 10, 20	Visual disturbance	2001.09.15
Zydena®	Udenafil	100, 200	Muscle ache	2005.11.29
M-vix®	Mirodenafil	100	and etc.	2007.07.18

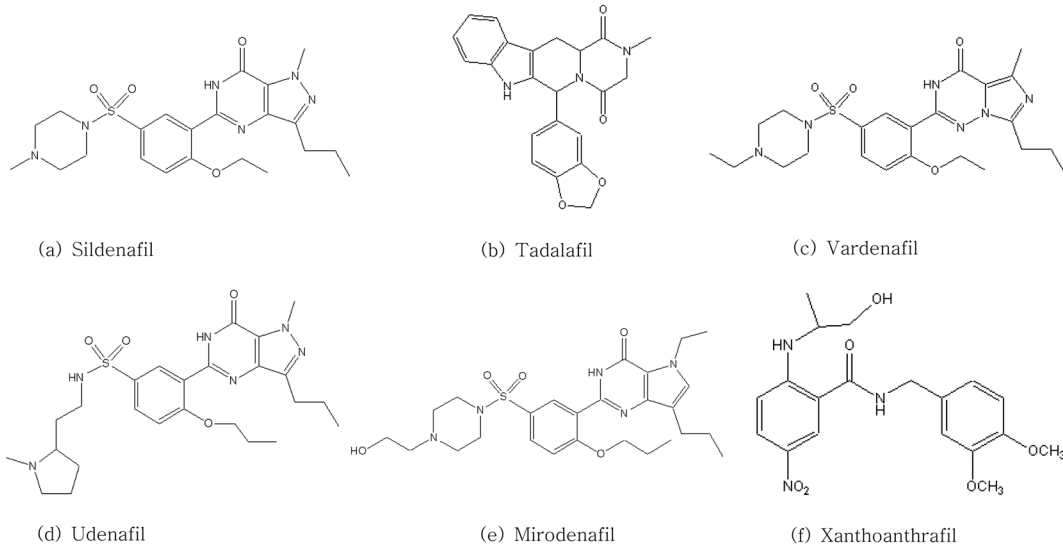


Fig. 1. Chemical structures of the ED drugs and others.

Table 2. The IUPAC name, molecular formular, and molecular weight of ED drugs.

Component	IUPAC name, molecular formular, and molecular weight
Sildenafil	1-[[3-(4,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-methyl-piperazine C ₂₂ H ₃₀ N ₆ O ₄ S (mw 474.58)
Tadalafil	(6R,12aR)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methylpyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₄ (mw 389.40)
Vardenafil	1-[[3-(1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-phenyl]sulfonyl]-4-ethyl-piperazine C ₂₃ H ₃₂ N ₆ O ₄ S (mw 488.60)
Udenafil	3-(4,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine-5-yl)-N-[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]-4-propoxy-benzenesulfonamide C ₂₅ H ₃₆ N ₆ O ₄ S (mw 516.67)
Mirodenafil	5-ethyl-2-[5-[4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazine-1-sulfonyl]-2-propoxy-phenyl]-7-propyl-3,5-dihydro-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one C ₂₆ H ₃₇ N ₅ O ₅ S (mw 531.67)

나필(Vardenafil; Vd), 유테나필(Udenafil; Ud) 및 미로데나필(Mirodenafil; Md)에 대한 각각의 구조식, IUPAC명, 화학식 및 분자량은 Fig. 1 및 Table 2와 같다.

2.2. 발기부전치료제의 작용 메카니즘

신체 중 세포의 cAMP (cyclic adenosine monophosphate)와 cGMP (cyclic guanosine monophosphate)는 PDE (phosphodiesterase)라는 효소에 의해 조절되는데 이 중 PDE 제5형이 음경의 발기에 주로 관여하는 것으로 알려져 있다. 발기는 성적인 자극에 의해 음경해

면체에서 신경에 의해 매개되는 nitric oxide (NO)와 2차 신경매개체인 cGMP에 의해 음경해면체의 평활근이 이완되어 이루어진다. 발기부전치료제는 음경내 cGMP를 분해시키는 PDE 제5형을 선택적으로 억제함으로써 음경내 cGMP를 증가시켜 발기를 시킨다.¹²⁻¹⁴

그러나 발기부전치료제는 안면홍조, 메스꺼움, 두통 등의 부작용이 있고, 의사의 처방에 의해서만 복용할 수 있는 전문의약품이므로 오·남용하지 않도록 주의하여야 한다.⁴

Table 3. The ED drug analogues elucidated in food.

Name	Mother Compound	Year/Nation	Notification(date)
Homosildenafil	Sildenafil	2002/Korea	2004-48(040716)
Hongdenafil	Sildenafil	2003/Korea	2004-48(040716)
Hydroxyhomosildenafil	Sildenafil	2004/Korea	2004-48(040716)
Aminotadalafil	Tadalafil	2004/Korea	2004-81(041022)
Pseudovardenafil	Vardenafil	2005/Korea	2005-32(050622)
Hydroxyhongdenafil	Sildenafil	2005/Korea	2006-01(060118)
Dimethylsildenafil	Sildenafil	2006/Korea	2007-11(070228)
Xanthoanthrafil	-	2006/Japan	2007-11(070228)
Hydroxyvardenafil	Vardenafil	2006/Korea	2007-26(070507)
Norneosildenafil	Sildenafil	2006/Japan	2007-26(070507)
Demethylhongdenafil	Sildenafil	2007/Korea	2007-63(070906)
Piperidinohongdenafil	Sildenafil	2007/USA	2007-84(071224)
Carbodenafil	Sildenafil	2007/Japan	2007-84(071224)
Thiosildenafil	Sildenafil	2007/Korea	2007-84(071224)
Dimethylthiosildenafil	Sildenafil	2007/Korea	2007-84(071224)
Acetylvardenafil	Vardenafil	2007/Korea	2007-84(071224)

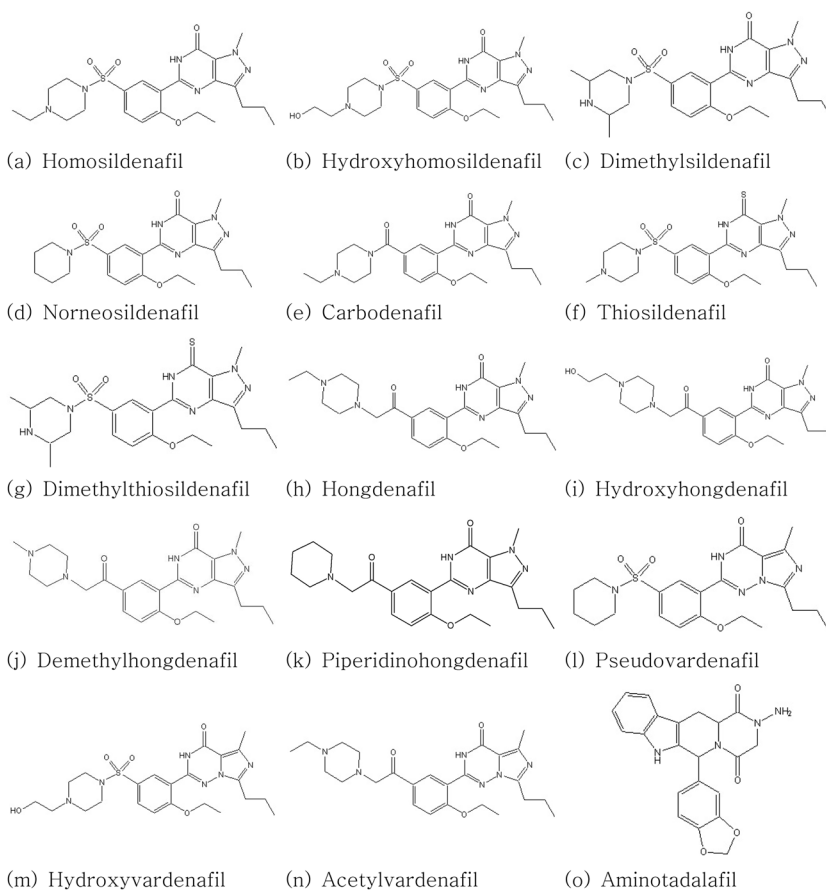


Fig. 2. Chemical structures of the ED drug analogues.

Table 4. The IUPAC name, molecular formular, and molecular weight of sildenafil analogues.

Component	IUPAC name, molecular formular, and molecular weight
Homo-sildenafil	1-[[3-(4,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>d</i>]pyrimidine-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-ethyl-piperazine C ₂₃ H ₃₂ N ₆ O ₄ S (mw 488.62)
Hydroxy-homo-sildenafil	1-[[3-(4,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>d</i>]pyrimidine-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-1-piperazineethanol C ₂₃ H ₃₂ N ₆ O ₅ S (mw 504.62)
Dimethyl-sildenafil	1-[[3-(4,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>d</i>]pyrimidine-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-3,5-dimethyl-piperazine C ₂₃ H ₃₂ N ₆ O ₄ S (mw 488.60)
Norneo-sildenafil	1-[[3-(4,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>d</i>]pyrimidine-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-piperidine C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₄ S (mw 459.56)
Carbo-denafil	5-[2-ethoxy-5-[4-ethyl-piperazine-1-carbonyl]-phenyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-pyrazolo[4,3- <i>d</i>]pyrimidine-7-one C ₂₄ H ₃₂ N ₆ O ₃ (mw 452.55)
Thio-sildenafil	5-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazine-1-sulfonyl)phenyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3- <i>d</i>]pyrimidine-7-thione C ₂₀ H ₃₀ N ₆ O ₃ S ₂ (mw 490.64)
Dimethyl-thio-sildenafil	5-[2-ethoxy-5-(4-dimethylpiperazine-1-sulfonyl)phenyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3- <i>d</i>]pyrimidine-7-thione C ₂₃ H ₃₂ N ₆ O ₃ S ₂ (mw 504.67)
Hong-denafil	5-[2-ethoxy-5-[2-(4-ethylpiperazine-1-yl)acetyl]phenyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3- <i>d</i>]pyrimidine-7-one C ₂₅ H ₃₄ N ₆ O ₃ (mw 466.58)
Hydroxy-hong-denafil	5-[2-ethoxy-5-[2-(4-hydroxyethylpiperazine-1-yl)acetyl]phenyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3- <i>d</i>]pyrimidine-7-one C ₂₅ H ₃₄ N ₆ O ₄ (mw 482.58)
Demethyl-hong-denafil	5-[2-ethoxy-5-[2-(4-methyl-piperazine-1-yl)acetyl]phenyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3- <i>d</i>]pyrimidine-7-one C ₂₄ H ₃₂ N ₆ O ₃ (mw 452.55)
Pipridino-hong-denafil	5-ethyl-2-[5-4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazine-1-sulfonyl]-2-propoxy-phenyl]-7-propyl-3,5-dihydro-pyrrolo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-4-one C ₂₄ H ₃₁ N ₅ O ₃ (mw 437.53)

2.3. 발기부전치료제 유사물질의 종류

비아그라가 시판된 이후 2001년도부터 식품, 특히 주류 중에서 실데나필이 검출되어 압류·폐기 등 행정조치를 하자 식품 중에서 미지물질이 검출되기 시작하였는데 이러한 미지물질은 실데나필 등 발기부전치료제 성분의 화학구조를 약간 변형한 유사물질로 판명되었다. 실데나필의 methyl기를 ethyl기로 변형한 호모실데나필의 규명을 시초로 하여 최근에는 바데나필의 sulfonyl기를 acetyl기로 변형한 아세틸바데나필이 규명되었는데, 2002~2003년에는 각각 1개의 유사물질이 검출되었으나 2004년~2005년에는 각

각 2개, 2006년도에는 4개, 2007년도 7월 현재 6개의 유사물질이 규명되어 기하급수적으로 증가하는 추세이다. 부정유해물질은 Table 3에 나타나있듯이 총 16물질로 실데나필 유사물질 11개, 바데나필 유사물질 3개, 타다라필 유사물질 1개 및 기타 1개로 구분할 수 있으며, 각각의 구조식, IUPAC명, 화학식 및 분자량은 Fig. 1~2 및 Table 4~5와 같다.

2.3.1. 호모실데나필 (Homosildenafil; HSd)

발기부전치료제인 비아그라의 주성분인 실데나필의 methyl-piperazine을 ethyl-piperazine으로 변형시킨 화

Table 5. The IUPAC name, molecular formular, and molecular weight of vardenafil analogue, tadalafil analogue and others.

Component	IUPAC name, molecular formular, and molecular weight
Pseudo-vardenafil	1-[[3-(1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-phenyl]sulfonyl]-piperidine C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₄ S (mw 459.57)
Hydroxy-vardenafil	4-[[3-(1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxy-phenyl]sulfonyl]-1-piperazineethanol C ₂₃ H ₃₂ N ₆ O ₅ S (mw 504.60)
Acetyl-vardenafil	2-[2-ethoxy-5-(2-4-ethylpiperazin-1-yl)acetyl]phenyl]-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f]triazin-4(3H)-one C ₂₅ H ₃₄ N ₆ O ₃ (mw 466.58)
Amino-tadalafil	2-amino-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-(6R,12aR)-pyrazinol[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₄ (mw 390.39)
Xantho-anthrafil	N-(3,4-dimethylbenzyl)-2-[[1(R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino]-5-nitrobenzamide C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₆ (mw 389.40)

학적 합성물질이다.¹⁵⁻¹⁸

2.3.2. 흥데나필 (Hongdenafil; Hd)

실테나필의 sulfonyl기를 acetyl기로, methyl-piperazine을 ethyl-piperazine으로 변형시킨 화학적 합성물질이다.¹⁷⁻²⁰

2.3.3. 하이드록시호모실데나필 (Hydroxyhomosildenafil; HHSd)

실테나필의 methyl-piperazine을 hydroxy-ethyl-piperazine으로 변형시킨 화학적 합성물질로 일본에서 규명한 물질이다.¹⁷⁻¹⁹

2.3.4. 아미노타다라필 (Aminotadalafil; ATd)

발기부전치료제 시알리스의 주성분인 타다라필의 methyl기를 amino기로 변형시킨 화학적 합성물질이다.¹⁸

2.3.5. 슈도바데나필 (Pseudovardenafil; PVd)

발기부전치료제인 레비트라에의 주성분인 바데나필의 ethyl-piperazine을 piperidine으로 변형시킨 화학적 합성물질이다.²¹⁻²²

2.3.6. 하이드록시흥데나필 (Hydroxyhongdenafil; HHd)

실테나필의 sulfonyl기를 acetyl기로, methyl-piperazine을 piperazine-ethanol로 변형시킨 화학적 합성물질이다.²³

2.3.7. 디메틸실데나필 (Dimethylsildenafil; DSd)

실테나필의 methyl-piperazine을 3,5-dimethyl-piperazine으로 변형시킨 화학적 합성물질이다.²⁴⁻²⁶

2.3.8. 잔소안트라필 (Xanthoanthrafil; Xan)

실테나필과 유사한 작용이 있으나 국내·외에서는 허가되지 않은 의약품 성분으로 일본에서 규명한 물질이다.²⁷

2.3.9. 하이드록시바데나필 (Hydroxyvardenafil; HVd)

바데나필의 ethyl-piperazine을 piperazine-ethanol로 변형시킨 화학적 합성물질이다.²⁸⁻²⁹

2.3.10. 노르네오실데나필 (Norneosildenafil; NSd)

실테나필의 methyl-piperazine을 piperidine으로 변형시킨 화학적 합성물질로 일본에서 규명한 물질이다.⁶

2.3.11. 데메틸흥데나필 (Demethylhongdenafil; DHd)

실테나필의 methyl-piperazine을 piperidine으로 변형시킨 화학적 합성물질이다.³⁰

2.3.12. 피페리디노흥데나필 (Piperidinohongdenafil; PHd)

실테나필의 methyl-piperazine을 piperidine으로 변형시킨 화학적 합성물질로 미국에서 규명한 물질이다.³¹

2.3.13. 카보데나필 (Carbodenafil; Cd)

실테나필의 methyl-piperazine을 ethyl-piperazine으로, sulfonyl기를 carbonyl기로 변형시킨 화학적 합성물질로 일본에서 규명한 물질이다.⁶

2.3.14. 치오실데나필 (Thioosildenafil; TSd)

실테나필의 carbonyl기를 thio-carbonyl기로 변형시

킨 화학적 합성물질이다.³²⁻³⁵

2.3.15. 디메틸치오실데나필 (Dimethylthiosildenafil; DTSd)

실데나필의 methyl-piperazine을 3,5-dimethyl-piperazine으로, carbonyl기를 thio-carbonyl기로 변형시킨 화학적 합성물질이다.

2.3.16. 아세틸바데나필 (Acetylvardenafil; Avd)

바데나필의 sulfonyl기를 acetyl기로 변형시킨 화학적 합성물질이다.

3. 식품 중 발기부전치료제 유사물질의 규명

일반적으로 유기화학물질의 분자구조를 규명하기 위해서는 분자식, 기능단, 탄소-수소 간의 구조, 탄소 골격의 불포화 정도 및 분자량 등에 대한 정보가 필요하다. 이를 위해 원소분석(EA; elemental analysis), 적외부 분광분석(IR; infrared spectroscopy), 핵자기공명 분석(NMR; nuclear magnetic resonance spectroscopy), 자외부 분광분석(UV; ultra-violet spectroscopy) 및 질량분석(MS; mass spectrometry) 등이 수행되고 있다.³⁶⁻³⁷ 따라서 화학물의 구조는 IR, NMR, UV 및 MS와 같은 방법에 의해 얻은 분석 자료에 의해 확인된다고 할 수 있다.

식품 중 발기부전치료제 유사물질의 규명은 크게 네 단계로 구성되어진다. 첫째, 식품 중에서 미지의 물질을 검출하고 이를 분리 및 정제하여 IR, NMR, UV 및 MS와 같은 방법으로 분석하여 확인한다. 둘째, 규명한 물질을 합성하고 합성한 물질에 대해 IR, NMR, UV 및 MS로 분석하여 재확인 및 검증한다. 셋째, 각 분야의 전문가로 구성된 전문위원회의 자문을 구한다. 넷째, 미지물질과 관련된 모든 정보를 종합하여 최종 결론은 내린다. 그러나 경우에 따라서는 두 번째 단계인 합성단계를 생략하기도 한다. 본 논문에서는 각 단계별로 특징적인 물질을 예로 들어 설명하고 가장 최근에 검출된 미지물질인 벤질 실데나필의 규명과정을 기술할 것이다. 또한, 상세한 내용은 부정유해물질에 대한 이해를 돕기 위하여 IR, NMR, UV 및 MS 관련분석 자료를 수록하여 식약청에서 발간한 KFDA Library of IR, MS & NMR Spectra-Anti-impotence Drugs and Analogues를 참고하면 된다.³⁸

3.1. 식품 중 미지물질의 검출

식품 중 미지의 부정유해물질은 식품위생검사기관에 의뢰되었거나 여행자 휴대식품에서 주로 검출되고 있다. 따라서 무엇보다도 관련 기관 간의 정보공유가 중요하므로 신속한 정보 공유체계를 위하여 식품의약품안전청(6개 지방청 포함), 관세청, 국립과학수사연구소, 식품위생검사기관 등과 네트워크를 구성하여 운영하고 있다.¹ 식약청 신중유해물질과에서는 이와 같은 긴밀한 네트워크를 통하여 식품 중 미지물질이 발견되었다는 정보가 입수되면 신속하게 규명을 수행하고 있다. 또한 네트워크를 통하여 식품 중 부정유해물질 부적합 사례 정보를 분석기관, 소비자 및 수입업자 등에게도 효율적으로 전달하여 부정불량식품의 원활한 사전·사후 평가 및 관리를 도모하고 있다.³

최근에는 관세청 중앙관세분석소, 서울청 및 경인청에서 분리 및 정제한 미지물질에 관한 정보를 각각 입수하고 관련 분석자료를 종합하여 치오실데나필, 디메틸치오실데나필 및 아세틸바데나필로 규명한 바 있다.

3.2. 미지물질의 분리 및 정제

부정유해물질은 인삼, 건조효모, 주류, 스피루리나, 코코아, 차 등 여러 종류의 식품에서 검출되고 있으며, 캡슐, 정제, 환, 분말, 겔, 액상 등 형태도 매우 다양하다. 또한 주로 발기부전치료제나 유사물질의 단일 성분을 함유하고 있으나 2종 이상의 성분을 함유한 식품도 있다. 일반적으로 시료로부터 미지의 유기화학물질을 순수하게 분리 및 정제하기 위하여, prepTLC (preparative thin layer chromatography), CC (column chromatography) 및 prepHPLC (preparative high performance liquid chromatography) 등 크로마토그래피가 이용되고 있다. 이중 혼합매체인 식품 중 부정유해물질을 분리 및 정제함에 있어 시료의 양 및 미지물질의 농도에 따라 분석방법을 선정하고 있는데, 부정유해물질을 함유하고 있는 식품의 경우 대체적으로 미지물질의 농도가 높으므로 주로 prepHPLC를 이용하여 분리 정제한다. 그러나 간혹 시료의 양이 적은 경우에는 prepTLC를 사용하기도 한다.

3.3. 자외부 분광분석 (Ultraviolet Spectroscopy; UV)

자외부 분광분석이란 유기화학물질에 약 397~10 nm에 이르는 파장으로 된 넓은 범위의 자외선을 조사하여 얻은 자외선 흡수스펙트럼 (200~400 nm)에 의해 탄소골격의 불포화 정도를 추정하는 것을 말한다. 자

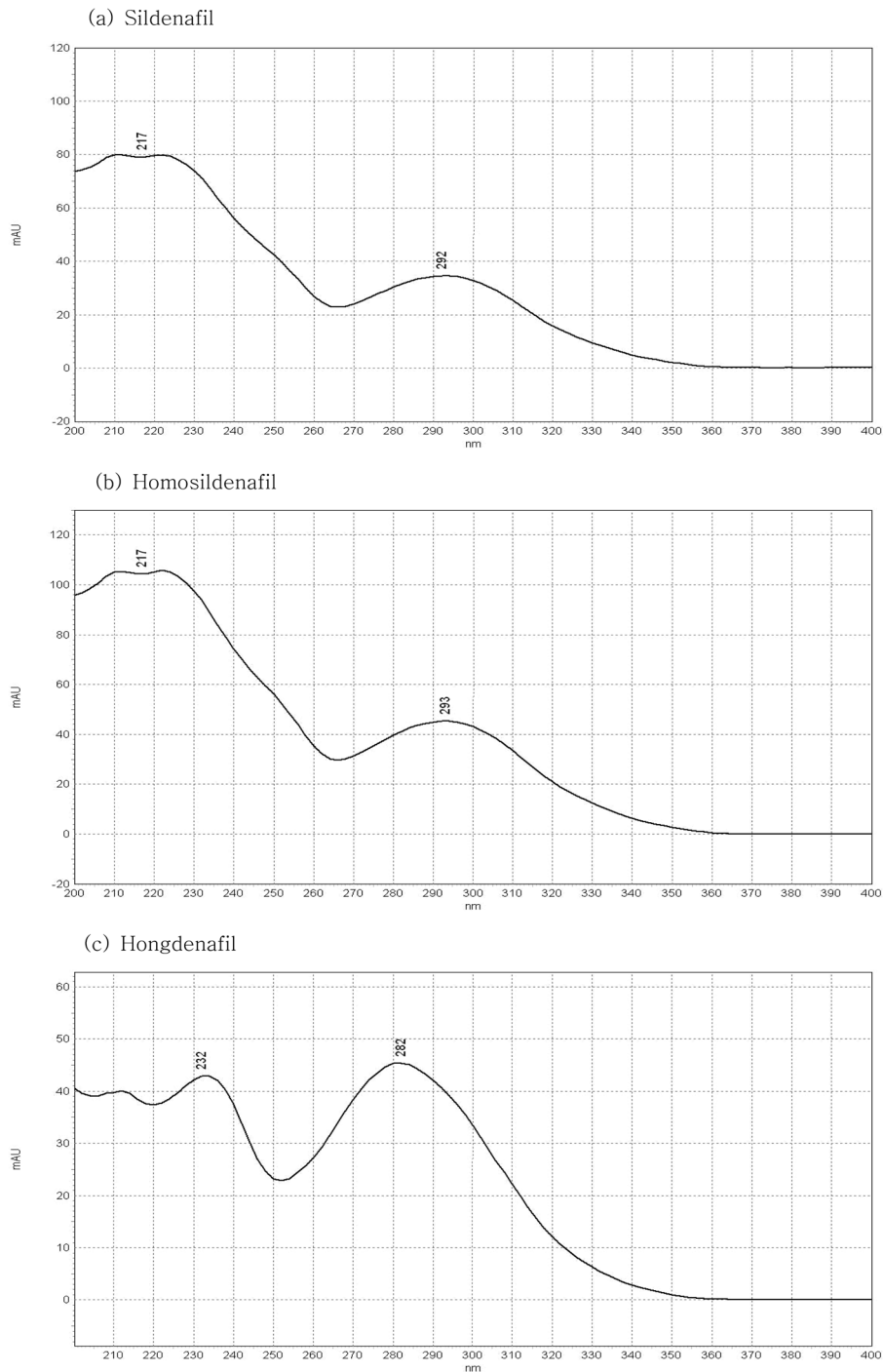


Fig. 3. PDA spectra of sildenafil, homosildenafil and hongdenafil.

외선 고유의 에너지 전이 및 흡수되는 파장은 전자자 체보다는 원자그룹의 특성에 의해 좌우되는데, 이러한

흡수를 할 수 있는 원자그룹을 **chromophore**라고 하며 **chromophore**의 구조가 변하면 에너지 및 흡수정도도

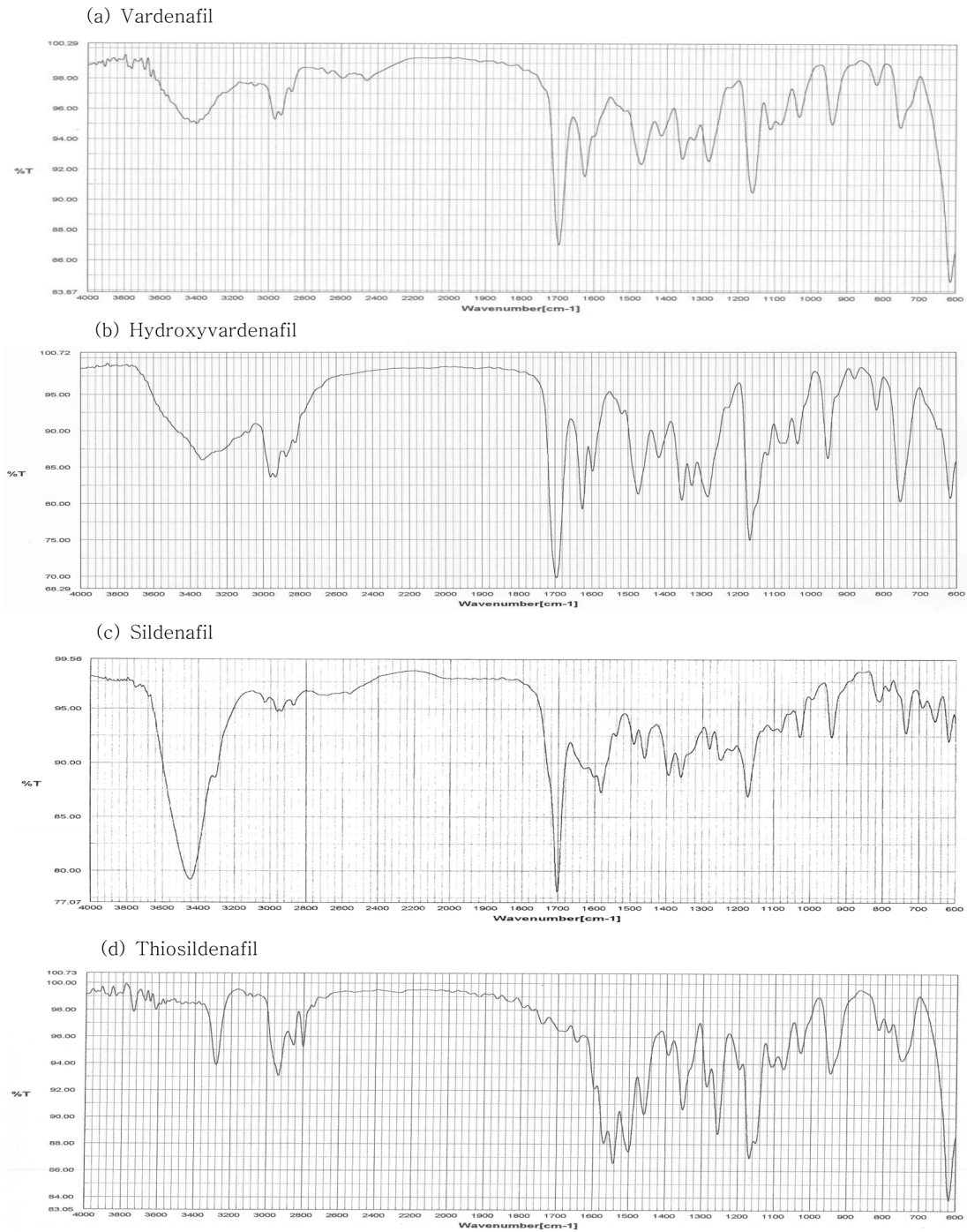


Fig. 4. IR spectra of vardenafil, hydroxyvardenafil, sildenafil and thiosildenafil.

달라진다.³⁶

발기부전치료 유사물질의 경우 발기부전치료제 성

분의 화학구조를 약간 변형한 합성물질이므로 자외선 흡수스펙트럼에는 거의 영향을 미치지 않는다. 따라서

미지물질의 자외선 흡수스펙트럼을 보면 어떠한 발기부전치료제 성분을 변형하였는지에 대한 정보를 확인할 수 있다. 바데나필의 유사물질인 슈도바데나필, 하이드록시바데나필 및 아세틸바데나필의 경우, 자외선 흡수스펙트럼은 max가 218 nm로 바데나필과 같다. 또한 타다라필의 메틸기를 아미노기로 변형한 아미노타다라필의 경우 max는 285 nm로 타다라필과 같다. 그러나 실데나필의 경우, Fig. 3에서 볼 수 있듯이 methyl-piperazine을 ethyl-piperazine으로 변형시킨 호모실데나필은 max가 217 및 292 nm로 실데나필의 자외선 흡수스펙트럼과 매우 유사하나 sulfonyl기를 acetyl기로, methyl-piperazine을 ethyl-piperazine으로 변형시킨 흥테나필은 흡수스펙트럼의 패턴은 실데나필과 같으나 max가 235 및 289 nm로 다소 차이가 있으며 흡수정도에도 차이가 있다. 따라서 흥테나필의 경우 chromophore의 구조가 변형되었음을 추정할 수 있다.

3.4. 적외부 분광분석 (Infrared Spectroscopy)

적외선 분광분석이란 유기화학물질에 파장이 0.75

μm 에서 1 mm 범위에 속하는 적외선을 조사하여 얻은 적외선 흡수스펙트럼 (wave number $4000\sim400\text{ cm}^{-1}$)에 나타나는 각각의 기능단에 의해 분자구조를 정밀히 추정하는 것을 말한다. 일반적으로 hydroxy기는 3600 cm^{-1} , amino기는 3500 cm^{-1} , carbonyl기는 1700 cm^{-1} 에서 지문과 같은 고유의 흡수스펙트럼을 지니고 있다.³⁶

하이드록시바데나필은 발기부전치료성분 바데나필의 ethyl기가 hydroxyethyl기로 치환된 합성물질로 Fig. 4에 나타나 있듯이 hydroxy기 그룹의 특유 frequency인 3600 cm^{-1} 부근에서 적외선이 흡수되고 있음을 알 수 있다. 실데나필의 경우 carbonyl기로 인해 1700 cm^{-1} 에서 강한 흡수를 나타내고 있으나, 반면에 치오실데나필의 경우는 실데나필의 carbonyl기가 thiocarbonyl기로 변형됨에 따라 1700 cm^{-1} 부근의 적외부 흡수스펙트럼이 사라졌음을 확인할 수 있다.

3.5. 질량 분석 (Mass Spectrometry; MS)

질량분석이란 분석하고자 하는 화학물질을 이온화하고 가속화하여 전기장이나 자기장의 분산분석에 따라 질량 대 전하의 비로 질량을 측정하여 질량스펙트

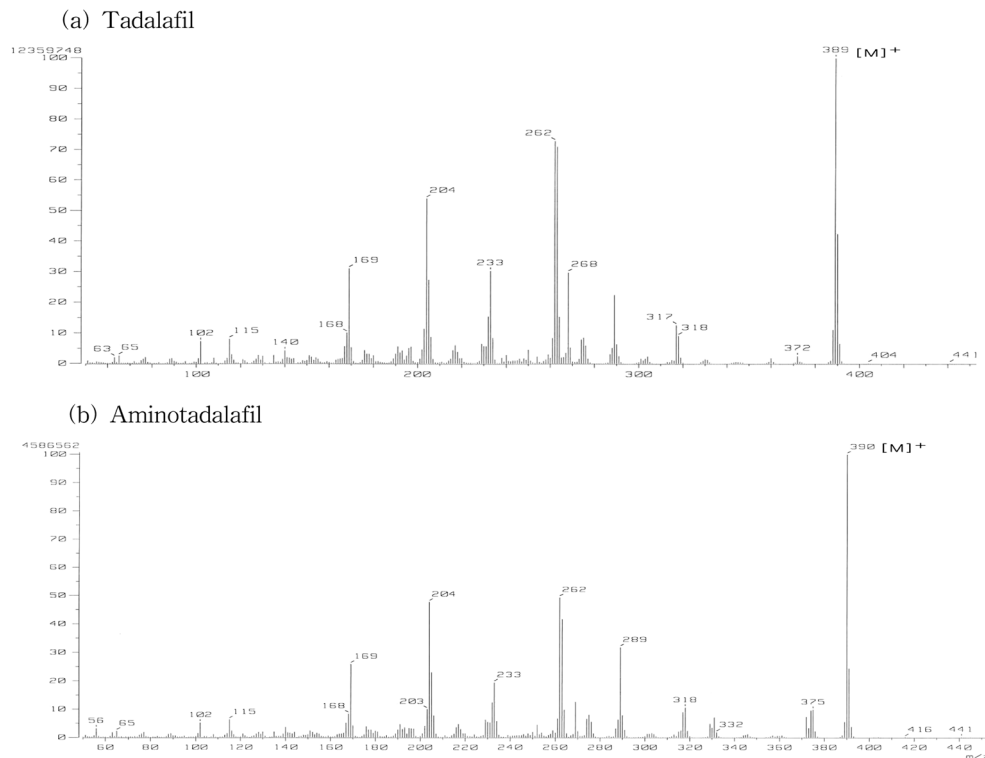


Fig. 5. Mass spectra of tadalafil and aminotadalafil.

럼의 형태로 나타내는 것으로 화학물질의 분자량을 측정하거나 분자구조를 결정하는 것을 말한다. 최근에는 혼합물을 분석하는데 있어 두개의 질량분석기를 연결시켜 사용하는 tandem MS(또는 MS/MS) 방법이 많이 이용되고 있는데, GC나 LC와 연결되어 있는 첫 번째 질량분석기로는 혼합물 중 여러 성분의 분자이온을 분리하고 이들 분자이온들을 한번에 하나씩 두 번째 질량분석기로 도입하여 토막을 냄으로서 각각의 분자이온에 대해 일련의 질량스펙트럼을 얻을 수도 있다.³⁶⁻³⁷

발기부전치료 유사물질의 경우 발기부전치료제 성분의 화학구조를 약간 변형한 합성물질이므로 주로 분자량의 차이에 따라 변형된 분자구조를 추정하고 있는데 탄소, 수소, 질소 및 산소의 조합을 고려한 질량스펙트럼의 차이를 비교함으로써 미지물질의 화학구조를 추정할 수 있다. 처음으로 규명된 호모실데나필의 경우 분자량이 488으로 분자량이 474인 실데나필과의 차이가 14이므로 -CH₃ (15 amu)가 -CH₂-CH₃ (29 amu)로 변형되었음을 추정할 수 있다. 하이드록시 호모실데나필의 경우는 실데나필과 분자량 차이가 30이므로 -CH₃ (15 amu)가 -CH₂-CH₂OH (45 amu)로 변형되었음을 알 수 있다. 또한, 최근에 규명된 치오실데나필의 경우 분자량이 490으로 실데나필과의 차이가 16이므로 -C=O (28 amu)가 -C=S (44 amu)로 변형되었음을 추정할 수 있다. Fig. 5에서 볼 수 있듯이

타다라필과 아미노타다라필의 경우 분자량이 각각 389, 390으로 차이가 1이므로 -CH₃ (15 amu)가 -NH₂ (16 amu)로 변형되었음을 추정할 수 있다.

3.6. 핵자기공명 분석 (Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy; NMR)

핵자기공명 분광분석이란 핵자기에 의한 자기공명 현상에 의해 라디오 주파수 영역의 전자기 복사선의 흡수를 측정하는 것을 말한다. 핵자기공명 흡수스펙트럼은 TMS (tetramethyl silane)를 기준으로 한 상대적인 chemical shift (δ)로 나타내며 단위는 ppm으로 화합물에 존재하는 서로 다른 형태의 탄소 및 수소는 결합형태에 따라 고유의 δ 를 갖고 있다.³⁶

발기부전치료 성분인 바데나필 및 그 유사물질인 슈도바데나필, 하이드록시바데나필 및 아세틸바데나필의 경우 Table 6 및 7과 같이 각각의 변형된 구조에 따라 ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR의 chemical shift, split pattern 및 integration에 차이가 있음을 알 수 있다. 우선적으로 ¹H 스펙트럼을 비교해보면 ethyl-piperazine이 piperidine로 변형된 슈도바데나필의 경우 24번 및 28번, 25번 및 27번 수소의 chemical shift가 차이를 나타내고 있으며 26번 수소가 생성되었음을 알 수 있다. 또한 ethyl-piperazine이 piperazine ethanol로 변형된 하이드록시바데나필의 경우에는 24번 및 28번, 25번 및 27번 수소뿐만 아니라 29번 및 30번 수소에도

Table 6. ¹H-NMR data of vardenafil, pseudovardenafil, hydroxyvardenafil and acetylvardenafil.

H	Vardenafil	Pseudovardenafil	Hydroxyvardenafil	Acetylvardenafil
10	2.50(3H, s)	2.48(3H, s)	2.50(3H, m)	2.62(3H, s)
11	2.86(2H, t, J=7.4)	2.82(2H, t, J=7.5)	2.82(2H, t, J=7.5)	3.01(2H, t, J=7.6)
12	1.76(2H, m)	1.73(2H, m)	1.74(2H, q, J=7.5)	2.09(2H, m)
13	0.94(3H, t, J=7.4)	0.92(3H, t, J=7.4)	0.94(3H, t, J=7.5)	1.04(3H, t, J=7.4)
15	7.95(2H, m)	7.86(2H, m)	7.85(2H, m)	8.74(1H, d, J=2.3)
17	7.95(2H, m)	7.86(2H, m)	7.85(2H, m)	8.21(1H, dd, J=8.8, 2.3)
18	7.45(1H)	7.37(1H, d, J=8.8)	7.38(1H, d, J=8.5)	7.11(1H, d, J=8.8)
20	4.24(2H, q, J=6.9)	4.20(2H, q, J=7.0)	4.21(2H, q, J=7.0)	4.32(2H, q, J=7.0)
21	1.35(3H, t, J=6.9)	1.32(3H, t, J=7.0)	1.35(3H, t)	1.56(3H, t, J=7.0)
22-1				3.78(2H, s)
24	3.50(2H, br, m)			
28	3.81(2H, br, m)	2.90(4H, br, m)	2.88(4H, br, m)	2.64(4H, br)
25	3.10(4H, br, m)	1.53(4H, br, m)	2.50(4H, br, m)	2.55(4H, br)
27	3.10(4H, br, m)	1.53(4H, br, m)	2.50(4H, br, m)	2.55(4H, br)
26		1.36(2H, br, m)		
29	2.90(2H, br, m)		2.36(2H, q, J=6.0)	2.44(2H, q, J=7.2)
30	1.23(3H, t, J=7.2)		3.42(2H, t, J=6.0)	1.09(3H, t, J=7.2)

Table 7. ^{13}C -NMR data of vardenafil, pseudovardenafil, hydroxyvardenafil and acetylvardenafil.

C	Vardenafil	Pseudovardenafil	Hydroxyvardenafil	Acetylvardenafil
1	144.4	144.4	144.2	146.3
3	137.6	137.6	137.3	140.1
4	155.0	155.1	155.3	155.3
6	146.1	146.1	146.4	145.6
9	113.7	113.7	115.1	113.8
10	14.1	14.2	14.2	14.7
11	27.1	27.2	27.1	28.1
12	20.2	20.2	20.2	21.1
13	14.3	14.3	14.1	14.1
14	126.4	127.0	125.8	118.3
15	130.3	129.9	130.1	131.5
16	120.9	120.7	121.1	129.7
17	132.2	131.9	132.1	133.4
18	113.6	113.2	113.2	112.6
19	160.7	160.1	160.2	160.5
20	65.1	64.9	64.9	65.7
21	13.7	13.7	13.7	14.6
22				194.7
22-1				64.8
24	43.0	46.6	45.9	53.6
28	43.0	46.6	45.9	53.6
25	49.4	24.6	52.0	52.7
27	49.4	24.6	52.0	52.7
26		22.9		
29	50.6		59.5	52.4
30	8.7		58.5	12.0

차이가 있음을 알 수 있다. 그리고 sulfonyl기가 acetyl기로 변형된 아세틸바테나필의 경우 11번, 12번, 15번, 17번 등 골격부분의 수소에서 shift가 일어났음을 알 수 있다. ^{13}C 스펙트럼에서도 piperazine ring이 변형되었거나 sulfonyl 골격이 변형된 경우 해당 탄소의 chemical shift 차이를 보고 확인할 수 있다. 또한 경우에 따라 COSY, DEPT, TOCSY, HMBC, HMQC, NOESY 등도 구조규명에 이용되고 있다.

3.7. 식품 중 미지물질의 규명

최근 식품관련 기관의 정보 제공에 의해 환제에서 검출된 미지의 물질을 Fig. 6과 같이 HPLC/UV로 분석한 결과 자외선 흡수스펙트럼의 max가 221 및 293 nm로 실테나필과 일치하므로 실테나필의 구조가 변형된 유사물질로 우선적으로 추정 할 수 있다. 또한 Fig. 7에 나타나 있듯이 미지물질의 HPLC 크로마토그램상의 머무름 시간이 31.1분으로 실테나필 표준물질의 머무름 시간 25.3분에 비해 늦게 유출되므로 실테나필

보다 비극성 물질임을 알 수 있다. Fig. 8에서 볼 수 있듯이 LC/MS에 의한 질량스펙트럼의 차이를 비교한 결과 미지물질의 경우 분자량이 550으로 분자량이 474인 실테나필과의 차이가 76이므로 $-\text{CH}_3$ (15 amu)가 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_6$ (91 amu)로 변형 가능성을 추정할 수 있다. Fig. 9 및 Fig. 10과 같이 미지물질의 ^1H -NMR 및 ^{13}C -NMR의 스펙트럼의 chemical shift, split pattern 및 integration을 분석하고 실테나필의 스펙트럼과 비교한 결과 미지물질의 ^1H -NMR에서 방향족 화합물의 chemical shift region인 7.2 부근에 integration이 4인 multiple peak가 확인하고, ^{13}C -NMR 스펙트럼에서도 방향족 화합물의 chemical shift region인 130 부근에서 multiple peak를 확인함으로써 실테나필의 piperazine 그룹의 CH_3 가 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_6$ 로 변형 가능성을 재차 추정할 수 있다. 따라서 식품에서 검출된 미지물질에 대해 HPLC/UV, LC/MS 및 NMR 분석 데이터를 종합적으로 평가하고 각 분야 전문위원의 검토를 거쳐 실테나필의 유사물질인 벤질실테나필로 규명한 바 있다.

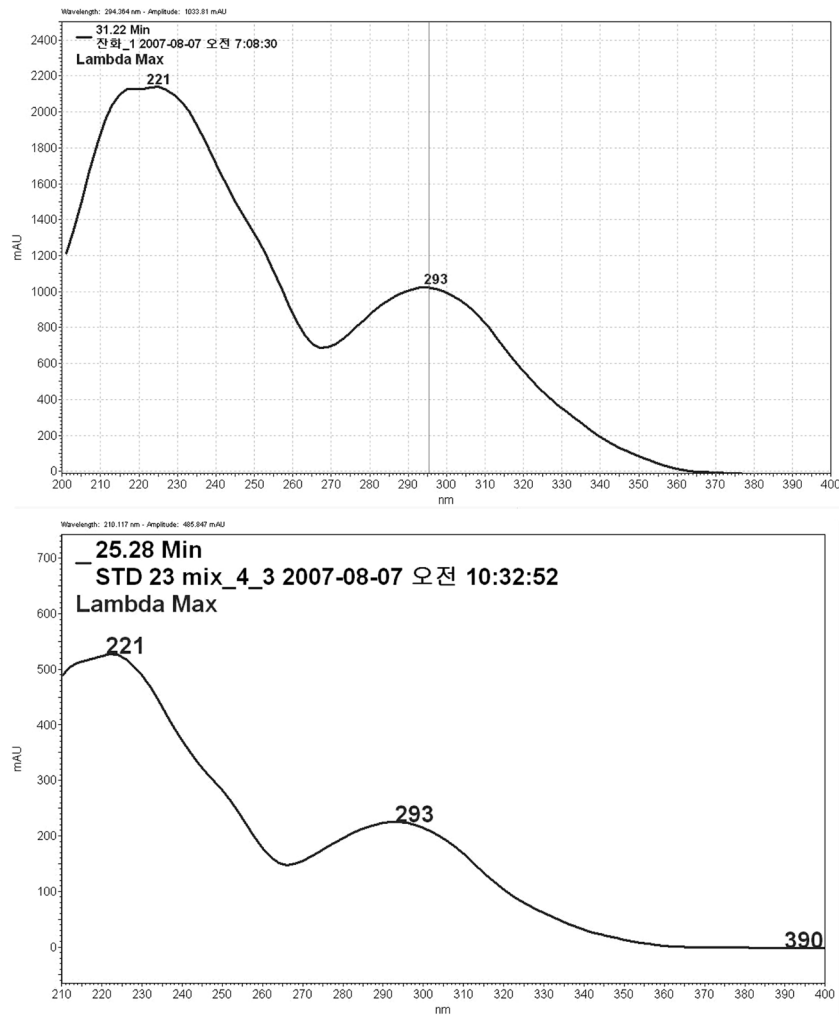


Fig. 6. PDA spectra of unknown compound (top) and sildenafil (bottom).

4. 식품 중 부정유해물질의 분석

부정불량식품, 특히 발기부전치료 성분 및 그 유사 물질을 함유하고 있는 식품은 참사탕, 장력, 발탁, 하이력, 세오래, 센타임, X-Power, 비력, 페르시안허브 활력정 등 이름만으로도 소비자를 현혹시키고 있다. 그러므로 정보나 혹은 의심이 되는 식품을 대상으로 하여 발기부전치료 성분 및 그 유사물질을 HPLC/UV 로 동시에 분석하고 LC/MS로 확인한다.³⁹⁻⁴⁶

4.1. 실험방법

4.1.1. 시료 중 대상물질 추출 및 정제

환제, 캡슐제와 같은 고체시료의 경우 일정량(1회

복용량)을 취해 막자사발을 이용하여 균질화하고 드링크제와 같은 액체시료의 경우 일정량(~5 mL)을 취하여 물(10 mL)과 메탄올(70 mL)에 용해하고 진탕추출한 후 여과한다. 여액을 디클로로메탄(50 mL)으로 3회 반복추출하여 원심분리(3,000 rpm, 3분간) 후 여과, 농축하고 메탄올로 희석하여 시험용액으로 한다.

4.1.2. 기기 분석

HPLC 컬럼으로 C₁₈ (4.6 mm id, 250 mm, 5 μm)를 사용하며, 오븐 온도는 40°C이다. 이동상으로는 0.1% sodium-1-hexane-sulfonate를 함유하는 0.1% H₃PO₄ : acetonitrile=27:73 (v/v) 혼합용액을 사용한다. 시료는 10 μL를 주입하고 유속은 1.0 mL/min이다. 분석결과

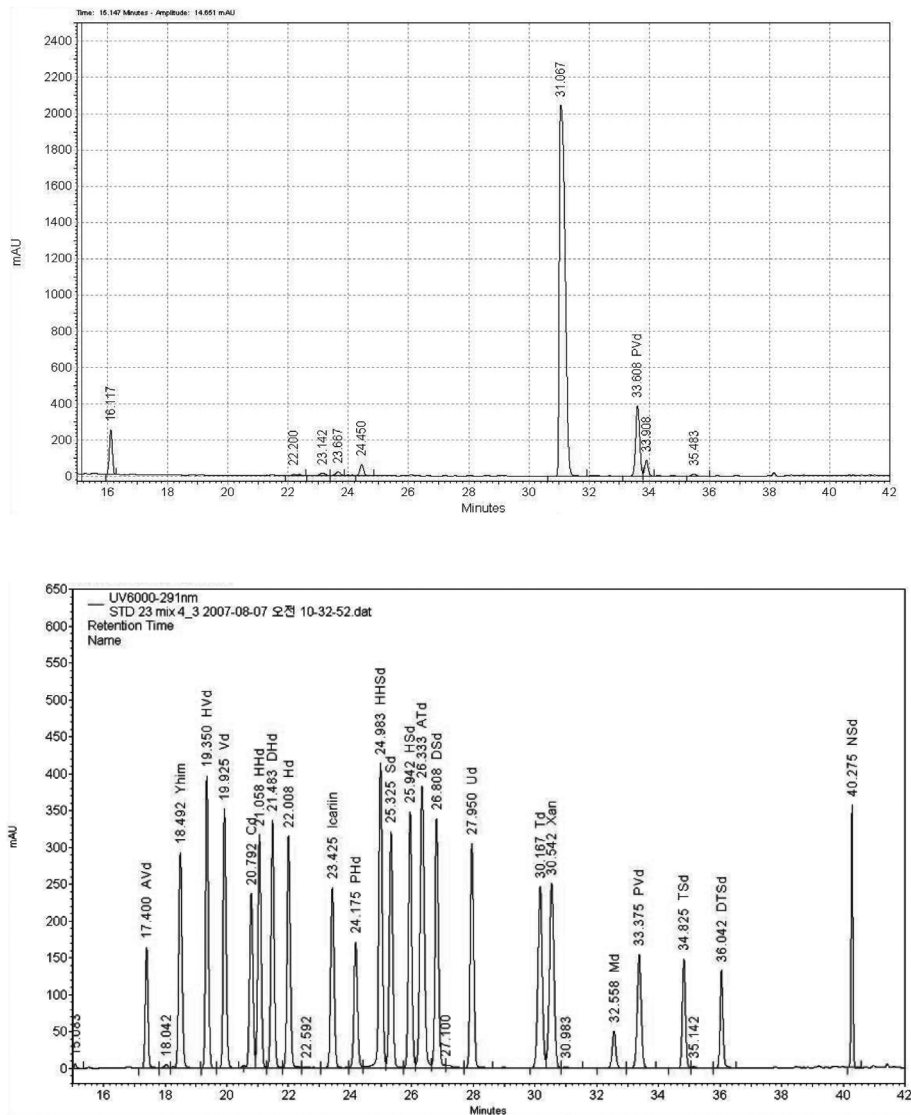


Fig. 7. Typical chromatogram of unknown compound (top) standard mixture (bottom).

머무름 시간에 의해 정성 확인을 하며 피크 면적법에 의해 정량을 한다. 또한 질량분석을 하여 각각의 물질임을 재확인한다. 질량분석의 경우 interface는 electrospray ionization (ESI)을 사용하고 양이온 모드로 이온화하며 분리능은 1,000에서 분석한다.

4.2. 식품 중 검출 현황

비아그라 발매이후인 2001년부터 2006년까지 식품 중 발기부전치료제 및 유사물질의 검출 현황은 Table 8과 같다. 총 127건 중 발기부전치료성분인 실테나필이

46건으로 가장 많이 검출되고 있고, 타다라필이 24건으로 많이 검출되고 있다. 부정유해물질의 경우 시간이 지남에 따라 종류가 다양하게 변화되고 있으나, 초기에 규명된 호모실테나필, 흥테나필이 각각 20건, 13건으로 꾸준히 지속적으로 검출되고 있음을 알 수 있다.^{2,3}

5. 국내·외 관리 현황

5.1. 우리나라

식품 중 부정유해물질에 대한 안전성을 확보하기

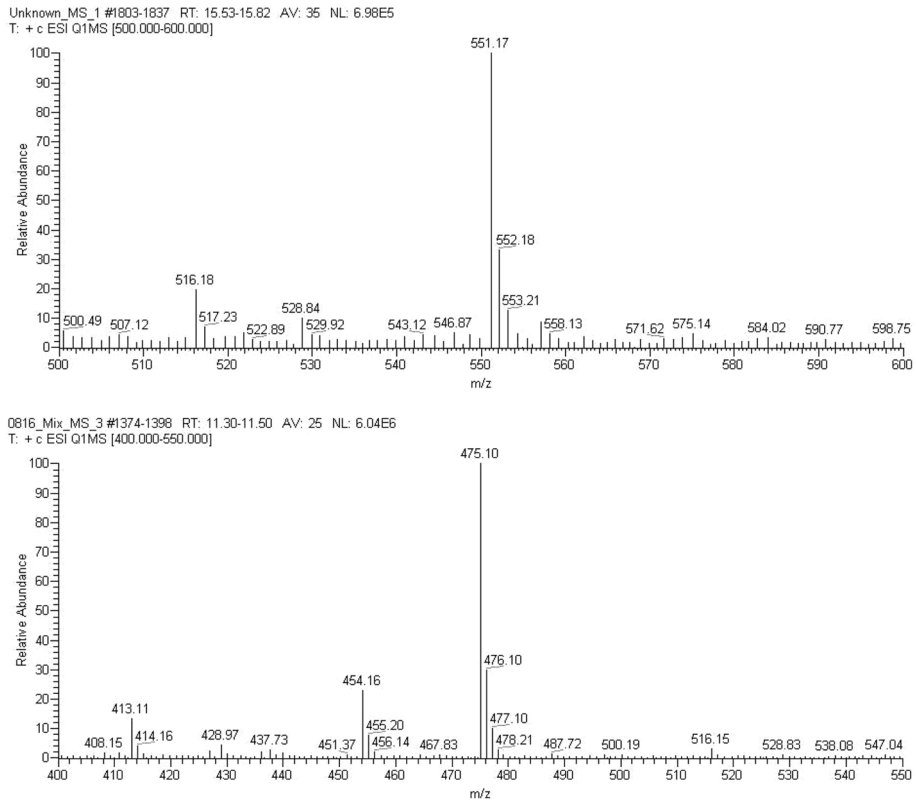


Fig. 8. Mass spectra of unknown compound (top) and sildenafil (bottom).

위하여 식품공전의 제 2. 식품일반에 대한 공통기준 및 규격의 5. 식품일반의 기준 및 규격에서 12) 기타 유해물질 기준 중 (1) 발기부전치료제 ① 유사물질에 호모실데나필(homosildenafil) : 검출되어서는 아니된다. ~ ⑫ 발기부전치료제 성분(실데나필, 타다라필, 바데나필, 유데나필)과 화학구조가 근원적으로 유사한 합성물질 : 검출되어서는 아니된다(단, 발기부전치료제와 화학구조가 근원적으로 유사한 합성물질로서 따로 기준·규격을 정하여진 것은 제외한다라는 기준·규격이 설정하여 관리하고 있다. 그리고 제 10. 일반시험법의 22. 식품 중 유해물질시험법에 1) 발기부전치료제 유사물질 시험법을 설정하여 식품검정 및 검사에 적용하도록 하고 있다.⁹ 또한, 홈페이지에 제품사진을 포함하여 품명, 식품유형, 제조사, 원산지, 검출성분명, 성상 등 식품 중 검출현황에 대한 관련정보를 제공하고 있다.²

5.2. 일본

후생노동성 홈페이지에 각 현에서 보도발표한 자료,

즉, 상품명, 공표일, 형상, 원산국, 표방, 검출성분, 건강피해보고 유무, 유사물질의 화학구조·화학명·일반명 등에 대한 종합정보를 제공하고 있으며 정기적으로 update하여 소비자에게 주의를 당부하고 있다.⁶ 현재 건강식품에서 실데나필, 바데나필 및 타다라필의 3종 의약품 성분과 호모실데나필, 하이드록시호모실데나필, 노르네오실데나필, 흥데나필, 하이드록시흥데나필, 아미노타다라필, 슈도바데나필, 카보데나필, 쟁데나필, 이미다조세코트리아지논, 클로로프리타다라필 및 잔소안트라필의 12종 유사성분이 검출되고 있다. 후생노동성의 식품 중 의약품성분(실데나필류 유사성분)의 검출정보를 살펴보면 2003년도 7건, 2004년도 46건, 2005년도 50건 2006년도 72건으로 점차적으로 증가하고 있는 추세이다.

5.3. 미국

식약청(FDA)는 홈페이지 “FDA Talk Paper”에서 소비자에게 승인되지 않은 의약품성분을 함유하고 있고 성능강화를 광고하는 건강보조식품을 구매하거나

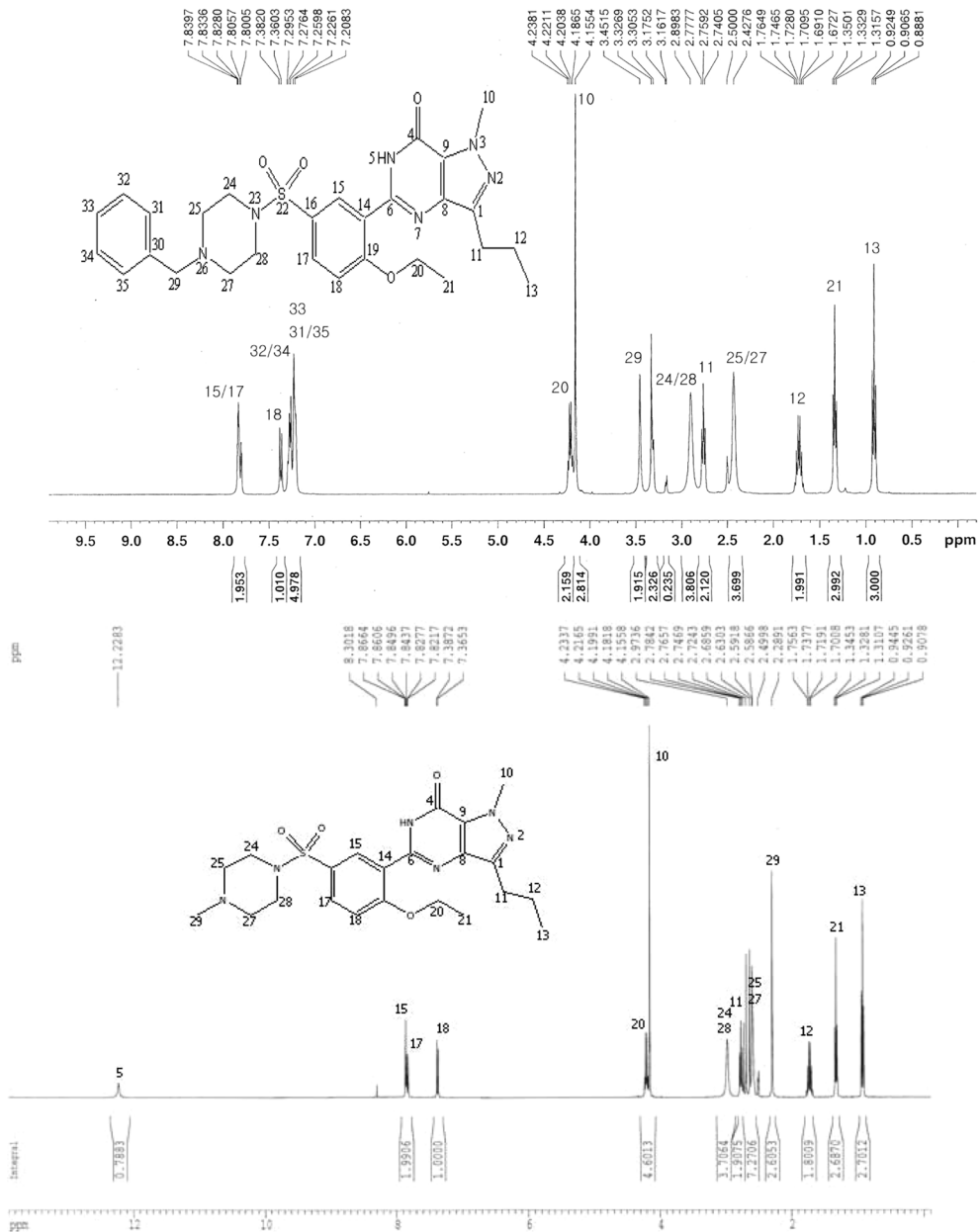


Fig. 9. ¹H-NMR spectra of unknown compound (top) and sildenafil (bottom).

섭취하지 말도록 경고하고 있다.⁷ 2003년도에는 타다라필을 함유하고 있는 SIGRA, STAMIN Rx, 여성용 STAMINA Rx, Y-Y, Spontane ES 및 Urotroprin에 대해 경고를 하였고, 2005년에는 실테나필을 함유하고 있는 Actra-RX (Yillishen)에 대해 경고한 바 있다. 최근에는 SCI 논문을 통하여 발기부전치료유사성분인

Acetildenafil, Noracetildenafil, Pseudovardenafil, Methiso-sildenafil에 대한 규명정보를 발표하고 있다.^{19,21,32}

5.4. 캐나다

보건성(Health Canada)는 홈페이지 “Advisories, Warnings & Recalls”에서 소비자에게 승인되지 않은

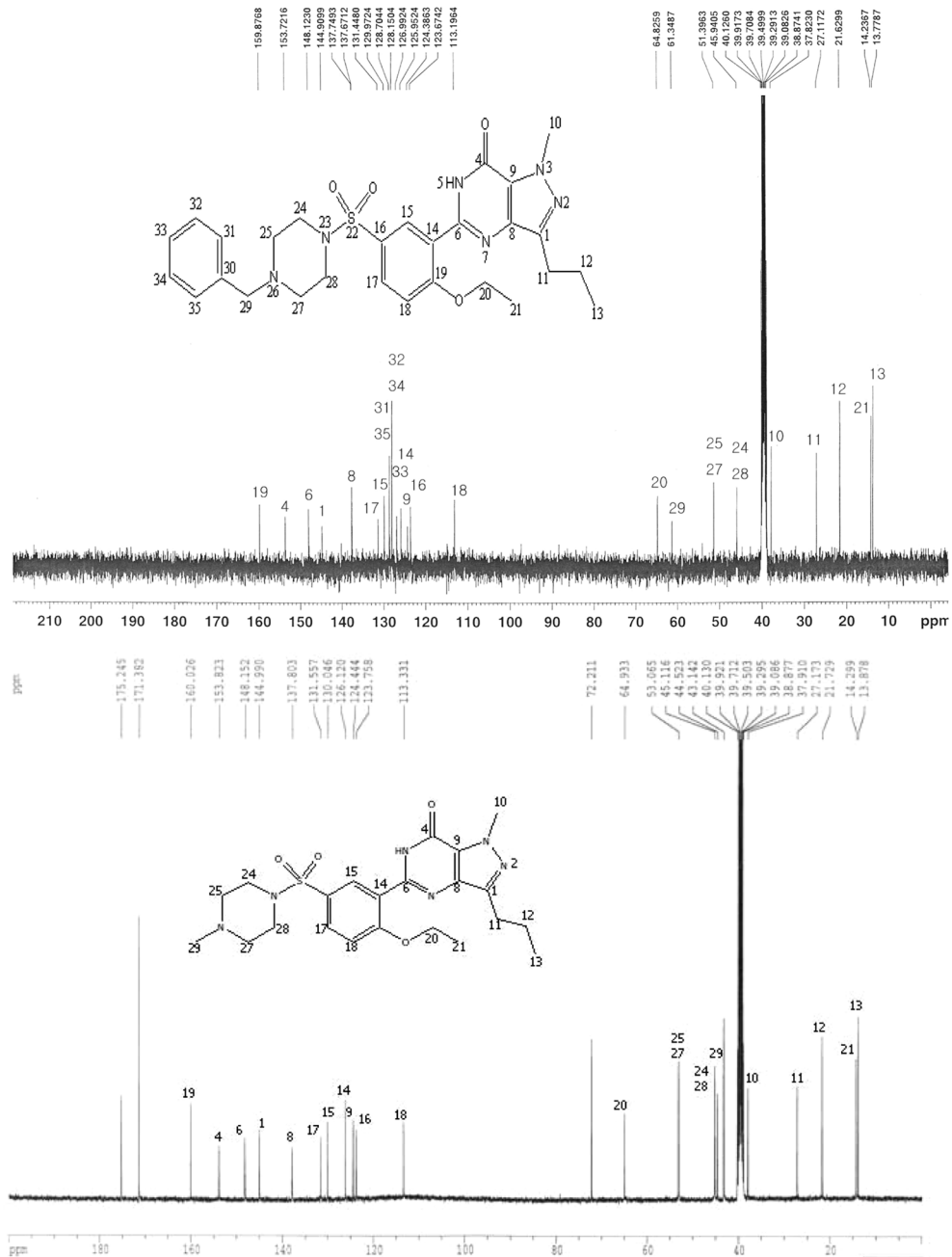


Fig. 10. ¹³C-NMR spectra of unknown compound (top) and sildenafil (bottom).

의약품성분을 함유하고 있는 건강보조식품에 대해 주의를 촉구하고 있다.⁸ 금년 2007년의 경우 3월 24일 타다라필이 함유되어 있는 XOX에 대해 주의하였고, 3월 29일에는 Vigorect, 6월 25일에는 Encore Tabs, 7월 23

일에는 Liviro3를 사용하지 말라고 권고하고 있다. 특히 Liviro3는 캐나다에서 유통되고 있지 않으나 섭취 시 발현 될 부작용으로 인하여 인테넷을 통한 구매 혹은 여행자 휴대품에 대한 우려를 나타내고 있다.

Table 8. The detected status for the ED drugs and their analogues in foods.

Name	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Total
Sildenafil	21	10	2	6	-	7	46
Tadalafil	-	3	-	8	1	12	24
Vardenafil	-	-	1	1	-	3	6
Udenafil	-	-	-	-	-	-	-
Mirodenafil	-	-	-	-	-	-	-
Homosildenafil	-	6	7	2	-	5	20
Hongdenafil	-	-	7	4	1	-	13
HO-homosildenafil	-	-	-	3	2	4	8
Aminotadalafil	-	-	-	-	2	1	2
Pseudovardenafil	-	-	-	-	1	3	4
HO-hongdenafil	-	-	-	-	-	1	1
Dimethylsildenafil	-	-	-	-	-	2	2
Xanthoanthrafil	-	-	-	-	-	-	-
HO-vardenafil	-	-	-	-	-	1	1
Norneosildenafil	-	-	-	-	-	-	-
Sum	21	19	17	24	7	39	127

5. 결 론

식품 중에서 지속적으로 검출되고 있는 부정유해물질을 규명하는 것은 국민들이 부정유해물질에 무방비 상태로 노출되는 것을 방지하고 식품의 안전성 및 건전성을 확보하기 위하여 규제의 토대를 마련하기 위함이다.

식품에서 검출되는 미지의 불법합성화학물질의 분자구조를 규명하기 위해서는 첫째, UV 스펙트럼에 의해 탄소골격의 불포화 정도를 이해하고, 둘째, MS 스펙트럼으로 분자량을 얻고, 셋째, IR 스펙트럼의 해석으로 특정 기능단에 대한 정보를 습득하며, 넷째, NMR 스펙트럼에 의해 탄소-수소간의 구조를 파악하여 전체적인 정보를 종합적으로 평가하는 것이 중요하다.

현재 실테나필 유사물질 11개, 바테나필 유사물질 3개, 타다라필 유사물질 1개 및 기타 1개로 총 16종의 발기부전치료제 유사물질이 규명되어 기준·규격이 고시되었다.

참고문헌

1. 신중유해물질연구회지, Vol. 1, (행정간행물등록번호; 11-1470000-001177-10), 식품의약품안전청, 2006.
2. 식품의약품안전청 홈페이지 (<http://www.kfda.go.kr>).
3. 2006년 발기부전치료제 및 유사물질 검출현황 (행정

간행물등록번호; 11-1470000-001167 -24), 식품의약품안전청, 2006.

4. 오·남용우려의약품지정등에관한규정, 식품의약품안전청 고시 제2005-78호(2005.12.19).
5. 식품위생법, 보건복지부 (2005.7).
6. 日本 厚生労働省 (<http://mhlw.go.jp>).
7. US FDA (<http://fda.gov>)
8. Health Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca>)
9. 식품공전, 식품의약품안전청 (2005).
10. Elucidation data on Adulterated anti-impotence drugs and their analogues (행정간행물등록번호; 11-1470000-001166-14), 식품의약품안전청, 2006.
11. J. Cho, H. Lim, K. Yu, H. Shim, I. Jang, S. Shim, *J. Chromatogr. B*, **795**, 179-186(2003).
12. E. Boyce, E. Umland, *Clin. Ther.*, **23**, 2-23(2001).
13. R. Skoumal, J. Chen, K. Kula, J. BreZa, N. Calomfirescu, B. Basson, V. Kopernick, *Eur. Urol.*, **46**, 362-369(2004).
14. J. Mulhall, F. Montorsi, *Eur. Urol.*, **496**, 30-37(2006).
15. M. Shin, M. Hong, W. Kim, Y. Lee, Y. Jeoung, *Food Addit. Contam.*, **20**, 793-796(2003).
16. S. Gratz, C. Flurer, K. Wolnik, *J. Pharm.Biomed. Anal.*, **36**, 525-533(2004).
17. 식품중 발기부전치료제및유사물질 (행정간행물등록번호; 11-1470000-000528-01), 식품의약품안전청, 2004.

18. 식품 중 부정유해물질분석 매뉴얼 (행정간행물등록번호; 11-1470000-00839-14), 식품의약품안전청, 2005.
19. P. Zou, S. Oh, P. Hou, M. Low and H. Koh, *J. Chromatogr. A*, **1104**, 113-122(2006).
20. C. Shin, M. Hong, D. Kim and Y. Lim, *Magn. Res. Chem.*, **42**(12), 1060-1062(2004).
21. J. Reepmeyer and J. Woodruff, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **44**, 887-893(2007).
22. J. Reepmeyer and J. Woodruff, *J. Chromatogr. A*, **1125**, 67-75(2006).
23. H. Park, H. Jeong, M. Chang, M. Im, J. Jeong, D. Choi, K. Park, M. Hong, J. Youm, S. Han, D. Kim, J. Park and S. Kwon, *Food Addit. Contam.*, **24**, 122-129(2007).
24. e-Letter of New Hazard Chemicals, 1(3), (2006), (<http://blog.korea.kr/nhct>)
25. International Patent, WO 2005/058899 A1, June 30, 2005.
26. J. Reemeyer, J. Woodruff and D. Andre d'Arignon, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **43**, 1615-1621(2007).
27. J. Wang, Y. Jiang, Y. Wang, X. Zhou, Y. Cui and J. Gu, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **44**, 231-235(2007).
28. e-Letter of New Hazard Chemicals, 1(1), (2006), (<http://blog.korea.kr/nhct>)
29. e-Letter of New Hazard Chemicals, 1(7), (2006), (<http://blog.korea.kr/nhct>)
30. US Patent, US 6,566,360 B1, May 20, 2003.
31. e-Letter of New Hazard Chemicals, 2(5), (2007), (<http://blog.korea.kr/nhct>)
32. S. Gratz, B. Gamble and R. Flurer, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **20**, 2317-2327(2006).
33. J. Kim, H. Ji, S. Kim, H. Lee, S. Lee, D. Kim, M. Yoo, W. Kim and H. Lee, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **32**, 317-322(2003).
34. International Patent, WO 02/102802 A1, December 27, 2002.
35. J. Lee, H. Yoo, M. Kang and D. Kim, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **19**, 1767-1770(2005).
36. R. Silverstein, G. Bassler and T. Morrill, "Spectrometric Identification of Organic Compounds", 4th Ed, John Wiley & Sons, 1981.
37. F. McLafferty, "Interpretation of Mass Spectra", 3th Ed, University Science Books, 1980.
38. KFDA Library of IR, MS & NMR Spectra - Anti-impotence Drugs and Analogues (행정간행물등록번호; 11-1470000-000881-14), 식품의약품안전청, 2005.
39. 명승운, 박서희, 조현우, *분석과학*, **16**, 488-498(2003).
40. 최현철, 강신정, 윤미옥, 박상애, 김호정, 위세승, 김자연, 차기원, *분석과학*, **16**, 32-38(2003).
41. 장재희, 박건상, 박혜경, 구용의, 최윤주, 황인경, 김대병, *J. Fd. Hyg. Safety*, **18**, 177-182(2003).
42. 최동미, 임무혁, 이경진, 권광일, 정지윤, 박건상, 홍무기, 이철원, *분석과학*, **17**, 520-526(2004).
43. D. Zhong, J. Xing, S. Zhang and L. Sun, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **16**, 1836-1843(2002).
44. M. Sheu, A. Wu, G. Yeh, A. Hsia, H. Ho and Y. Jeoung, *J. Chromatogr. B*, **791**, 255-262(2003).
45. X. Zhu, S. Xiao, B. Chen, F. Zhang, S. Yao, Z. Wan, D. Yang and H. Han, *J. Chromatogr. A*, **1066**, 89-95 (2005).
46. E. Mikami, T. Ohno and H. Matsumoto, *Forensic Sci. Int.*, 130 140-146(2002).