

# Sự hiện diện của sildenafil trong thực phẩm bảo vệ sức khỏe dành cho nam giới

Võ Sỹ Nhật<sup>1</sup>, Nguyễn Trần Hưng Yên<sup>1</sup> và Nguyễn Thị Thu Hằng<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

<sup>2</sup>Bệnh viện Thống Nhất

## TÓM TẮT

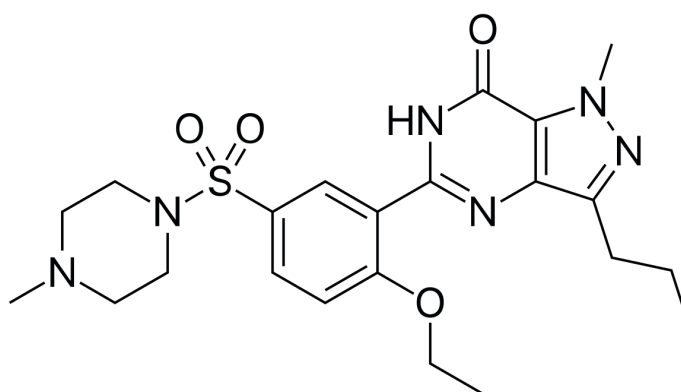
Sildenafil (SDF) là chất ức chế phosphodiesterase type 5 đầu tiên được FDA chấp thuận, SDF được sử dụng rộng rãi trong điều trị rối loạn cương dương do hoạt tính mạnh. Vì nhiều thực phẩm bảo vệ sức khỏe hiện nay có liên quan đến việc pha trộn bất hợp pháp, nên sự hiện diện của SDF trong thực phẩm bảo vệ sức khỏe là rất quan trọng vì phản ứng có hại nguy hiểm, có thể gây độc. Vì mục đích kiểm soát chất lượng và an toàn thực phẩm, cần xây dựng các quy trình phân tích để có thể phát hiện và định lượng SDF trong các thực phẩm bị tạp nhiễm. Nhiều phương pháp phân tích như vậy đã được xây dựng, chẳng hạn như: sắc ký lớp mỏng, sắc ký lỏng hiệu năng cao, sắc ký khí. Bài viết này tổng hợp một số nghiên cứu về phương pháp sắc ký xác định SDF trong các sản phẩm thực phẩm bảo vệ sức khỏe trên thị trường thuốc nhiều nước có kết quả phân tích dương tính với SDF.

**Từ khóa:** sildenafil, thực phẩm bảo vệ sức khỏe, rối loạn cương dương

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sildenafil (SDF), 1-[(3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo (4.3-d) pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl) sulfonyl]-4-methyl piperazine citrate] là một chất ức chế mạnh và chọn lọc enzyme phosphodiesterase type 5 (PDE-5) chủ yếu được tìm thấy trong thể hang dương vật, làm cho cyclic guanosine

monophosphate (cGMP) tích tụ trong thể hang. cGMP được phân hủy bởi PDE-5, chịu trách nhiệm trực tiếp tạo ra sự thư giãn cơ trơn trong thể hang và giúp máu lưu thông dễ dàng hơn, nhờ đó mà dương vật dễ dàng cương cứng khi có kích thích. Thuốc ức chế PDE-5 còn giúp duy trì trạng thái cương cứng lâu hơn [1].



Hình 1. Cấu trúc hóa học của sildenafil

SDF là chất ức chế PDE-5 được tổng hợp đầu tiên bởi công ty Pfizer, biệt dược gốc là Viagra, được cấp phép sử dụng trên lâm sàng (FDA - năm 1998), có khả năng cải thiện chức năng cương cứng của dương vật. Sau đó, SDF đã được sử dụng rộng rãi để cải thiện tình trạng rối loạn cương dương ở nam giới.

SDF hấp thu nhanh qua đường uống, sinh khả dụng khoảng 40% và được chuyển hóa nhanh thành N-desmethyl sildenafil (N-SDF) có hoạt tính. N-SDF là chất chuyển hóa chính bởi các enzyme CYP3A4 và CYP2C9 ở gan. Thời gian bán thải của SDF và N-SDF vào khoảng 2.5 giờ [2].

Tác giả liên hệ: Võ Sỹ Nhật

Email: [nhatvs@hiu.vn](mailto:nhatvs@hiu.vn)

SDF là thuốc tương đối an toàn. Tuy nhiên, nó có một số tác dụng phụ nghiêm trọng như làm tăng tác dụng hạ huyết áp của nitrat (trong điều trị suy tim), gây ra nguy cơ tử vong. Các nghiên cứu lâm sàng cũng đã báo cáo một số bệnh nhân bị mù một mắt do tác dụng phụ của việc sử dụng SDF. Ngoài ra, SDF cũng có ái lực cao với phosphodiesterase typ 6 (PDE-6). Sự ức chế PDE-6 của SDF có thể ngăn cản khả năng phân biệt giữa màu xanh dương và xanh lục (khoảng 3% bệnh nhân), điều này có thể dẫn đến các bất lợi cho các phi công và tài xế, đặc biệt là trong điều kiện thời tiết xấu [3].

Hầu hết mọi người tin rằng các chất tự nhiên thì an toàn và tốt cho sức khỏe hơn là các chất tổng hợp hóa học, nên gần đây các thực phẩm bảo vệ sức khỏe (TP) đã phát triển mạnh mẽ như là một lựa chọn thay thế cho thuốc hóa dược. Tuy nhiên, việc pha trộn bất hợp pháp SDF vào các TP để điều trị rối loạn cương dương là mối nguy hiểm tiềm ẩn nhiều rủi ro đối với sức khỏe nam giới. Mặc dù các loại thuốc có chứa SDF cần được kê đơn dưới sự giám sát y tế, nhưng chúng đang được mua bán dễ dàng mà không cần kê đơn ở nhiều quốc gia, bao gồm cả Việt Nam. Việc bán các loại thuốc này mà không có sự tư vấn của bác sĩ khiến bệnh nhân đôi khi phải sử dụng với liều lượng cao để đạt được hiệu quả cao hơn. Khi một bệnh nhân đang điều trị với SDF mà sử dụng kèm với TP bị pha trộn bất hợp pháp SDF, có thể gây hậu quả nghiêm trọng vì quá liều cấp tính.

Do đó, việc sử dụng các thực phẩm bảo vệ sức khỏe bị pha trộn với SDF có thể gây ra các phản ứng độc hại và nguy hiểm. Vì mục đích kiểm soát chất lượng - an toàn thực phẩm, cần xây dựng các quy trình phân tích để có thể phát hiện và định lượng SDF trong các thực phẩm bảo vệ sức khỏe bị tạp nhiễm. Nhiều phương pháp phân tích như vậy đã được xây dựng, chẳng hạn như: sắc ký lớp mỏng, sắc ký lỏng hiệu năng cao, sắc ký khí.

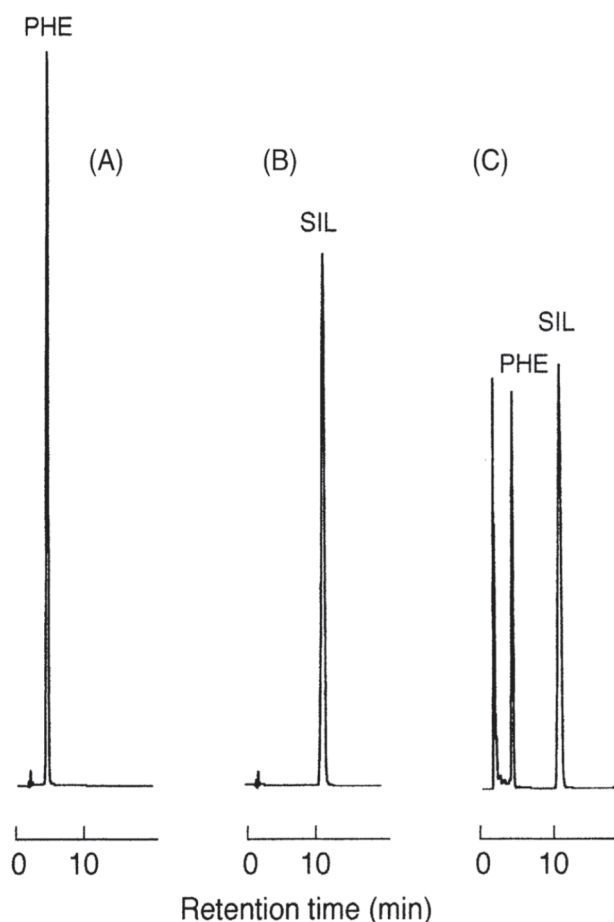
Việc phát hiện sự có mặt của SDF trong TP là cực kỳ cần thiết, nhằm mục đích tăng cường kiểm soát TP đang lưu hành trên thị trường, đồng thời loại bỏ các TP pha trộn thuốc hóa dược bất hợp pháp, góp phần bảo vệ sức khỏe toàn dân.

## 2. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

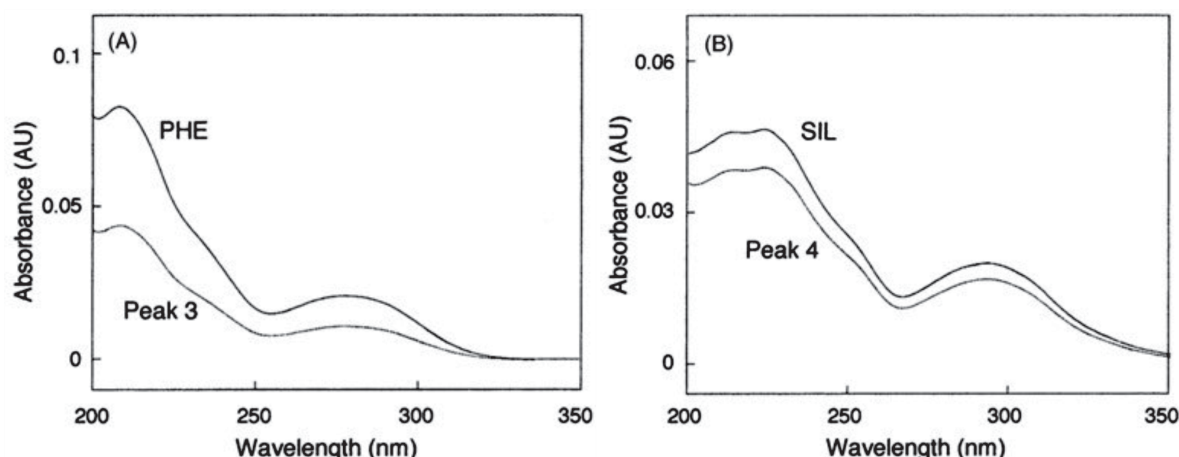
Năm 2002 tại Nhật Bản, Eiichi Mikami và các cộng sự đã định tính đồng thời phentolamin và SDF pha trộn trong nước ngọt được quảng cáo là dinh dưỡng tự nhiên. Quy trình định tính kết hợp 3 phương pháp phân tích khác nhau: sắc ký

lớp mỏng (TLC), sắc ký lỏng - khối phổ (LC-MS) và sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC-PDA) [4].

TLC sử dụng bản mỏng silica gel 60 F254 với pha động là cloroform - diethylamin - methanol (15:3:2), phát hiện bằng UV ở bước sóng 254 nm. LC/MS sử dụng kỹ thuật ion hóa phun mù điện tử (ESI). HPLC được thực hiện trên cột Wakosil C18 (150 × 4.6 mm; 5 m), pha động là H<sub>2</sub>O - methanol - acetonitril - triethylamin (580:250:170:1) được điều chỉnh bằng H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> đến pH 3,0, detector PDA, bước sóng phát hiện 280 nm. Khi áp dụng quy trình phân tích này cho nước ngọt, phentolamin và SDF đã được định tính và định lượng ở nồng độ tương ứng là 17 mg phentolamin và 44 mg SDF mỗi chai. Trong khi đó, viên uống SDF ở Nhật Bản có hàm lượng là 25 mg và 50 mg (Viagra). Việc pha trộn trong nước ngọt như vậy là rất nguy hiểm và dễ dẫn đến lạm dụng quá mức, ảnh hưởng xấu đến sức khỏe với những nguy cơ tiềm ẩn không lường trước được [4]. Kết quả sắc ký đồ và phổ UV thể hiện trong Hình 2 và Hình 3.



**Hình 2.** Sắc ký đồ HPLC (A). Chuẩn phentolamin; (B). Chuẩn SDF; (C). Nước ngọt [4].

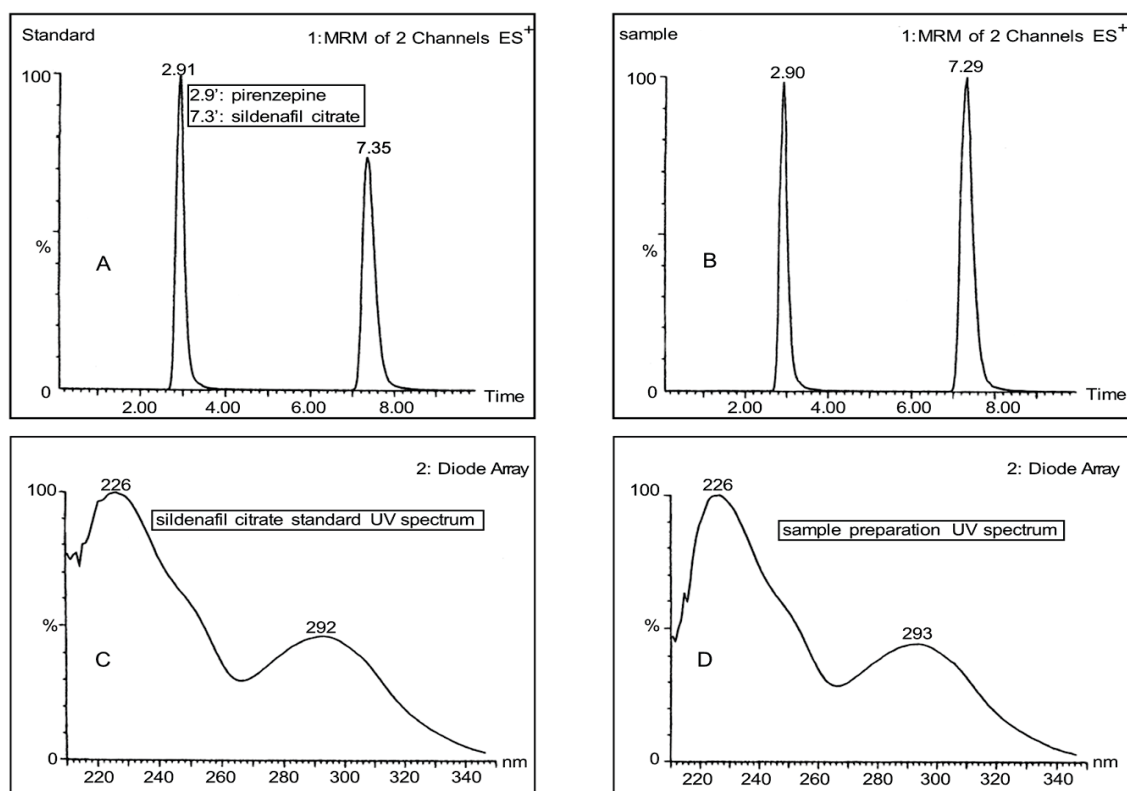


**Hình 3.** Phổ UV của (A). Chuẩn phentolamin; (B) Chuẩn SDF; Peak 3 và 4 là trong nước ngọt [4].

Năm 2002 tại Đài Loan, Mu-Chang Tseng và Jer-Huei Lin đã xây dựng phương pháp sắc ký lỏng (LC-MS/MS) để định tính và định lượng SDF trong viên nang bổ sung. Viên nang này được công bố là chiết xuất từ nội tạng động vật và các loại thảo mộc truyền thống của Trung Quốc và được chỉ định để tăng cường hoạt động tình dục [5].

Pirenzepine.2HCl được sử dụng làm chất chuẩn nội. Các dung dịch chuẩn và dung dịch mẫu có chất

chuẩn nội được phân tích bằng LC-MS/MS. Với điều kiện phân tích như sau: cột Cosmosil C18 (150 × 4.6 mm), pha động là methanol - acetonitril - acid acetic 1% (25:17:58). Điều kiện phân tích khối phổ: capillary voltage là 3 kV, cone voltage là 80 V, năng lượng va chạm là 25 eV, nhiệt độ nguồn: 120°C, nhiệt độ phân hủy là 350°C và giới hạn phát hiện là 40 ng/mL. Hàm lượng SDF định lượng được trong viên nang là 42.8 mg/viên [5]. Kết quả sắc ký đồ và phổ UV thể hiện trong Hình 4.



**Hình 4.** Sắc ký đồ và phổ UV của SDF với (A, C). Mẫu chuẩn; (B, D). Mẫu thử [5].

Năm 2005 tại Trung Quốc, Xiaolan Zhu và cộng sự xây dựng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao kết hợp với detector UV và khối phổ ion hóa phun mù điện tử (HPLC-UV/ESI/MS) để định lượng đồng thời các chất cấm pha trộn

SDF, vardenafil và tadalafil trong các thực phẩm bảo vệ sức khỏe để tăng cường khả năng tình dục của nam giới. Sắc ký thực hiện trên cột C18 với pha động là acetonitril - dung dịch nước (20 mmol/L amoni acetat, acid formic

0.2%), rửa giải gradient, tốc độ dòng là 1.0 mL/phút, bước sóng phát hiện là 292 nm. Phương pháp này đã được áp dụng thành công để phân tích các mẫu thực phẩm bảo vệ sức khỏe được cho là có nguồn gốc tự nhiên. Trong số 8 mẫu được kiểm tra, một mẫu uống dạng lỏng được phát hiện có chứa vardenafil, nồng độ của nó là 2.25 mg/mL[6].

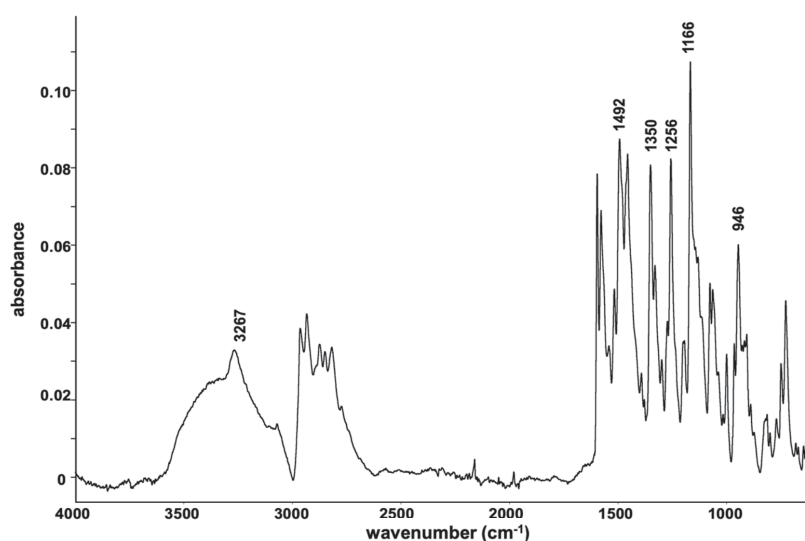
Năm 2005 tại Trung Quốc, Qionglin Liang và cộng sự xây dựng phương pháp LC-MS/MS hiệu quả để sàng lọc 9 tạp chất bất hợp pháp (SDF, famotidin, ibuprofen, promethazin, diazepam, nifedipin, captopril, amoxicillin, dextro-methorphan) từ thuốc thảo dược và thực phẩm bảo vệ sức khỏe. Phương pháp LC-MS/MS với cột phân tích là Megachem C18 (50 mm × 2.1 mm, 5 m), thể tích tiêm mẫu là 20 L, pha động là methanol - H<sub>2</sub>O - TFA (78 : 22 : 0,1), tốc độ dòng là 0,25 mL/phút. Thời gian dừng cho mỗi lần chuyển đổi là 75 ms, thời gian tạm dừng để thay đổi tham số quét là 8 ms. Áp suất của khí va chạm (N<sub>2</sub>) là 4 psi. Tốc độ dòng khí của máy phun sương (không khí), khí va chạm (N<sub>2</sub>) và khí làm khô (N<sub>2</sub>) lần lượt là 10, 12 và 1.2 L/phút. Điện áp phun ion, điện thế lỗ và điện áp hội tụ vòng được đặt tương ứng ở 4800, 40 và 160 V. Nhiệt độ giao diện được đặt ở 180°C. Phương pháp này nhanh chóng, đơn giản, đáng tin cậy và có khả năng sàng lọc nhiều chất trong cùng một lần chạy. Hơn 200 sản phẩm bị Cục quản lý Dược Trung Quốc nghi ngờ đã được thử nghiệm, trong đó có đến 74 sản phẩm được xác nhận là có pha trộn các hoạt chất không đúng mục đích bằng phương pháp này [7].

Hiện nay, giám sát việc pha trộn SDF bất hợp pháp là rất quan trọng trong thị trường thuốc thảo dược và thực phẩm bảo vệ sức khỏe trên toàn thế giới. Những sản phẩm pha trộn đó được cho là có khả năng cải thiện chức năng

tình dục bằng các thành phần tự nhiên và thậm chí còn được quảng cáo với những từ như “Viagra dạng lỏng”, “Viagra từ thiên nhiên” hoặc “cải thiện chức năng tình dục của cả nam và nữ”. Hơn 80 mẫu bị nghi ngờ pha trộn với SDF đã được điều tra. Trong số đó có 28 kết quả dương tính, chiếm khoảng 1/3, một con số không hề nhỏ [7].

Năm 2011 tại Đức, Uwe Wolle và cộng sự đã phân tích một sản phẩm thảo dược mới được quảng cáo là thuốc cường dương. Sản phẩm đã được kiểm tra về sự hiện diện của các dẫn xuất của chất ức chế PDE-5, chẳng hạn như SDF, vardenafil và tadalafil. Các chất tương tự SDF đã được phát hiện, trong đó vòng piperazine và nhóm sulfonyl được thay thế bằng piperazinone và hydro-xyethyl. Các cấu trúc hóa học được xác định bởi LC-MS ở chế độ ESI (-), quang phổ UV và NMR (bao gồm phổ DEPT, HSQC, HMBC, H,H-COSY, H,H-TOCSY và H,H-NOESY). Đây là báo cáo đầu tiên về piperazinonafil và isopiperazinonafil là chất tạp nhiễm trong thực phẩm bảo vệ sức khỏe. Tuy nhiên, đặc tính về hiệu quả và an toàn của hai chất này vẫn chưa được biết rõ, điều này khiến sức khỏe của người tiêu dùng gặp rủi ro đáng kể[8].

Năm 2012 tại Pháp, Stéphane Balayssac và cộng sự phân tích 9 loại thực phẩm bảo vệ sức khỏe nguồn gốc tự nhiên là đồ uống để tăng cường hoạt động tình dục. Trong đó, có 4 sản phẩm chứa một chất tương tự SDF lần đầu tiên được báo cáo là propoxyphenyl-thiohydroxyhomosildenafil (Phổ IR thể hiện trong Hình 5), được phân lập và mô tả đặc tính bằng phương pháp NMR, MS, IR và UV. Có 1 sản phẩm đã bị trộn thiosildenafil, một chất ức chế PDE-5 chưa được phê duyệt. Có 2 sản phẩm chứa SDF. Có 1 sản phẩm chứa phentolamin. Chỉ có 1 sản phẩm trong số đó có chứa osthole, một



Hình 5. Phổ IR dẫn xuất mới của SDF, propoxyphenyl-thiohydroxyhomosildenafil [9]

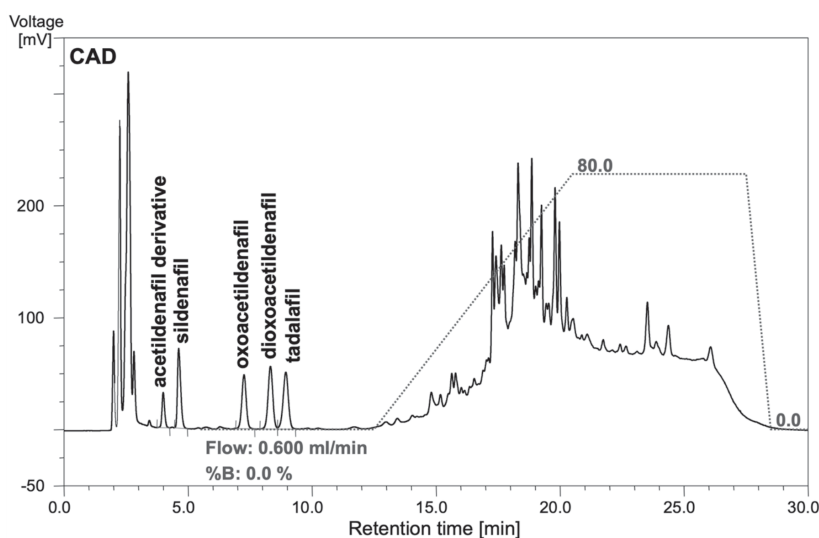


loại coumarin tự nhiên có hoạt tính sinh học cải thiện rối loạn chức năng tình dục[9].

Năm 2013 tại Ba Lan, Magdalena Poplawska và cộng sự đã xây dựng phương pháp HPLC-CAD phát hiện các chất ức chế PDE-5 mới trong các thực phẩm bảo vệ sức khỏe pha trộn bất hợp pháp để điều trị rối loạn cương dương. Phương pháp này là một công cụ hữu ích để định lượng nhanh và đơn giản các chất ức chế PDE-5 trong một nền thảo dược phức tạp. Các chất ức chế PDE-5 và 10 chất tương tự được phát hiện trong 22 thực phẩm bảo vệ sức khỏe pha trộn bất hợp pháp và 2 nguyên liệu thảo dược dạng bột[10].

Phương pháp thực hiện trên hệ thống LC

Ultimate 3000 ghép với Corona CAD. Quá trình tách được thực hiện trên cột phân tích C18 (Hypersil GOLD, 150 × 4,0 mm; 3 m), cột bảo vệ (Hypersil GOLD, 10 × 4.0 mm; 3 m). Pha động: H<sub>2</sub>O - methanol - acid formic (48 : 52 : 0.1) và tốc độ dòng là 0.6 ml/min. Sau mỗi lần tiêm mẫu, cột được làm sạch trong 18 phút bằng phương pháp rửa giải gradient bao gồm pha động (dung môi A) và methanol - acid formic (100:0,1) (dung môi B). Phân tích được thực hiện ở 28°C và thể tích tiêm là 10L. Áp suất khí nitơ của CAD được điều chỉnh thành 35 psi và phạm vi được đặt thành 100 pA toàn thang đo [10]. Sắc ký đồ dung dịch thử được thể hiện trong Hình 6.



Hình 6. Sắc ký đồ HPLC-CAD của dung dịch thử [10]

Năm 2013 tại Mỹ, Neil Campbell và cộng sự thiết lập phương pháp LC-MS xác định sự pha trộn các chất ức chế PDE-5 tổng hợp trong tổng số 91 mẫu, nhưng có đến 74 mẫu (81%) có chứa chất ức chế PDE-5, bao gồm tadalafil và/hoặc SDF. Các thuật ngữ như “tự nhiên”, “thảo dược” và “thực phẩm bổ sung” thường được sử dụng như một phương tiện để đánh lừa người tiêu dùng và các nhân viên y tế. Do sự nguy hiểm của việc pha trộn với các chất ức chế PDE-5 hoặc chất tương tự mà không có cảnh báo an toàn và thiếu kiểm soát chất lượng trong quá trình lưu thông phân phối dẫn đến việc nam giới bị rối loạn cương dương vô tình mạo hiểm sức khỏe của mình bằng cách sử dụng các sản phẩm thảo dược/tự nhiên. Các chương trình nâng cao nhận thức người tiêu dùng trên các phương tiện truyền thông xã hội là cần thiết để giáo dục bệnh nhân về những nguy cơ tiềm ẩn của các sản phẩm thảo dược/tự nhiên. Thực tế là sản phẩm bị pha trộn rất phổ biến cho thấy cần phải thực thi hiệu quả hơn các quy định kiểm soát các sản phẩm thảo dược/tự nhiên, bao gồm thường

xuyên giám sát, thử nghiệm sản phẩm lấy ngẫu nhiên trên thị trường[11].

Năm 2014 tại Ý, Fabio Damiano và cộng sự đã xây dựng phương pháp sắc ký lỏng siêu hiệu năng (UPLC-TOF/MS) để sàng lọc sự có mặt của các chất ức chế PDE-5 gồm: SDF, tadalafil, vardenafil và các chất tương tự của chúng thioacildenafil và thiohomosildenafil ở dạng bột và dược phẩm. Có 2/11 mẫu thu thập xác định có chứa SDF và tadalafil, trong khi 1 mẫu khác được chứng minh là có chứa dẫn xuất chưa được phê duyệt của SDF, thioacildenafil hoặc thiodimethylsildenafil. Khoảng 50 chất tương tự như chất ức chế PDE-5 đã được công bố là chất pha trộn bất hợp pháp. Sự hiện diện của chúng trên thị trường là một thách thức quan trọng đối với khoa học phân tích, đồng thời là trách nhiệm của cơ quan chức năng vì nó ảnh hưởng trực tiếp đến sức khỏe người tiêu dùng [12].

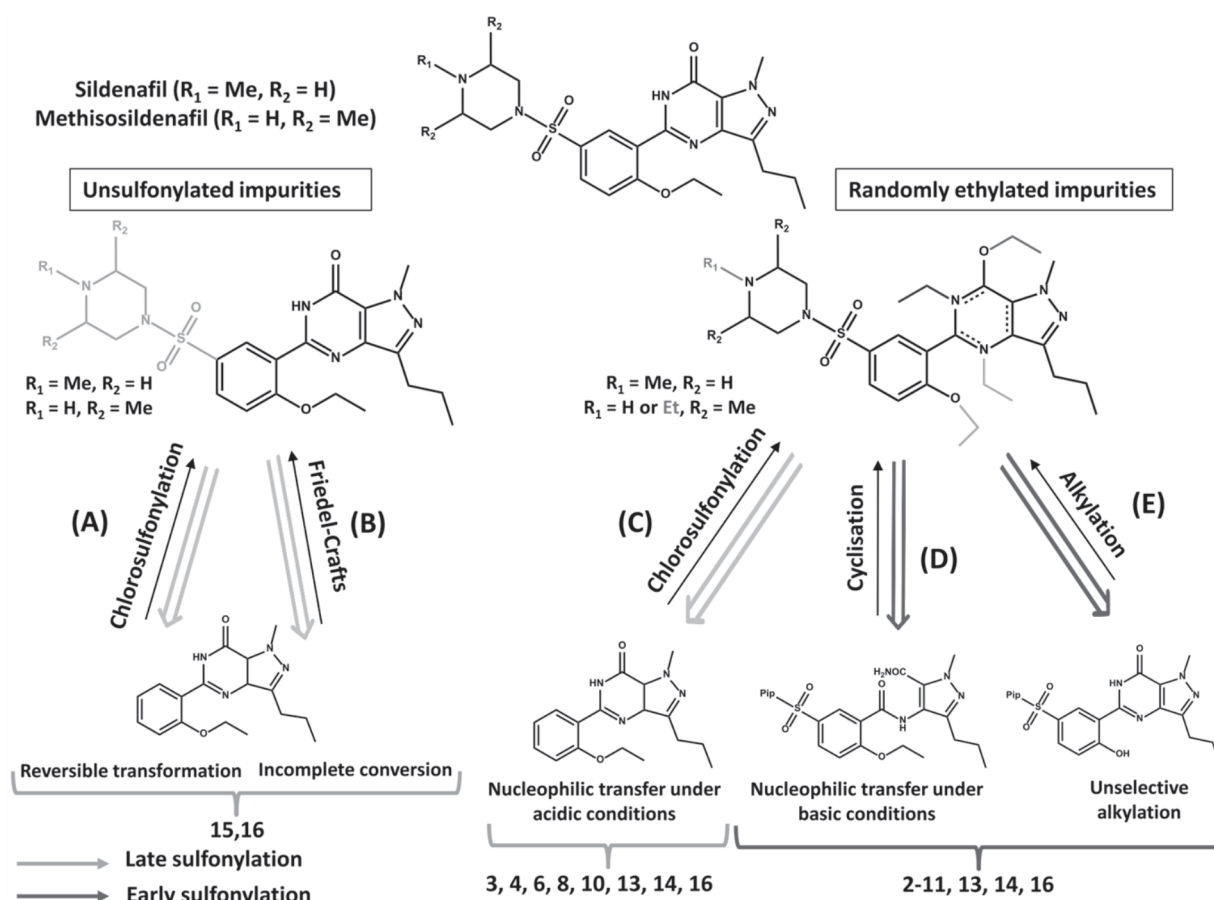
Năm 2014 tại Hungary, Ida Fejős và cộng sự đã xây dựng phương pháp HPLC-UV để định tính và định

lượng SDF, vardenafil, tadalafil và 11 chất tương tự của chúng trong các thực phẩm bảo vệ sức khỏe điều trị rối loạn cương dương. Quá trình tách được thực hiện trên cột pha đảo Kinetex C18 ở 25°C. Pha động gồm dung môi A là dung dịch amoni acetat 200 mM và dung môi B là hỗn hợp methanol - acetonitril (1:1), tốc độ dòng 0,5 ml/phút và thể tích tiêm là 5 L, bước sóng phát hiện 290 nm. Chương trình rửa giải gradient được tối ưu hóa như sau: 0 - 9 min 40 - 50% B; 9 - 17 phút 50 - 80% B; 17 - 20 phút 80% B; 20 - 20.5 phút 80 - 40% B; 20.5 - 25 phút 40% B[13].

Năm 2019 tại Việt Nam, Đào Thị Cẩm Minh và cộng sự đã xây dựng một phương pháp nhanh, nhạy và chọn lọc: sử dụng sắc ký lớp mỏng (TLC) kết hợp với quang phổ Raman tăng cường bề mặt (SERS) để xác nhận sự pha trộn SDF trong thuốc thảo dược và thực phẩm bảo vệ sức khỏe. “Double CRE” - một hiệu ứng mới được quan sát dẫn đến sự phân phối lại của cả hạt nano bạc và phân tử SDF - lần đầu tiên được báo cáo trong các ứng dụng TLC-SERS. Phương pháp này đã được xác nhận về tính chọn lọc trên ba nền trắng (viên nang, hạt và dịch chiết thảo dược) với giới hạn phát hiện (LOD) là 2 ng/điểm đối với SDF.

Phương pháp phân tích trên 9 sản phẩm thảo dược được bán trên thị trường dưới dạng thuốc điều trị rối loạn cương dương. 2 sản phẩm được phát hiện có tạp nhiễm SDF bằng phương pháp TLC-SERS và được xác nhận bằng phân tích LC-MS/MS. Những kết quả này cho thấy độ tin cậy và tính khả thi của phương pháp đã phát triển trong sàng lọc tạp nhiễm đối với SDF[14].

Năm 2020 tại Pháp, Gaëtan Assemet và cộng sự đã phát hiện và phân lập 14 dẫn xuất SDF. Trong đó có 10 dẫn xuất chưa từng được mô tả cấu trúc. Tất cả các hợp chất này có thể là sản phẩm phụ của các phản ứng khác nhau trong quá trình tổng hợp SDF mà không được tinh chế đúng cách. Thực phẩm bảo vệ sức khỏe “hoàn toàn tự nhiên” để tăng cường khả năng tình dục có chứa hỗn hợp 2 chất chính là SDF và methisosildenafil, được thêm vào một cách có chủ ý để tăng tác dụng và 14 dẫn xuất tạp nhiễm. Tất cả các hợp chất được phân lập nhờ vào SFC và LC, cấu trúc của chúng được làm sáng tỏ bằng phương pháp quang phổ UV, phép đo phổ khối song song và NMR. Tổng lượng các dẫn xuất SDF được ước tính là 68 mg mỗi viên nang, SDF và methisosildenafil lần lượt là 20 mg và 38 mg[15].



**Hình 7.** Nguồn gốc có thể có của các tạp chất khác nhau được tìm thấy trong TP, theo các con đường tổng hợp chính của SDF và mesosildenafil [15].

### 3. KẾT LUẬN

SDF đã trở thành một thuốc phổ biến để điều trị rối loạn cương dương ở nam giới trong thế kỷ XXI. Tuy nhiên, vì hiệu quả rõ rệt của SDF và các chất tương tự dẫn đến việc chúng được sử dụng rộng rãi trên toàn thế giới nhằm mục đích pha trộn bất hợp pháp vào các thực phẩm bảo vệ sức khỏe có "nguồn gốc tự nhiên". Không chỉ SDF, mà rất nhiều chất tương tự cũng được tìm thấy trong thực phẩm bảo vệ sức khỏe. Vấn đề đang ngày càng trở nên phức tạp hơn, khi các chất tương tự được che giấu và sửa đổi về mặt cấu trúc, làm cho việc phát hiện ngày càng

khó khăn hơn. Điều này cũng tiềm ẩn rất nhiều nguy cơ và rủi ro về mặt sức khỏe cho người tiêu dùng.

May mắn thay, sử dụng các kỹ thuật phân tích chọn lọc và hiện đại như HPLC có thể phát hiện được các chất ức chế PDE-5 và các dẫn xuất của chúng bị pha trộn trong thực phẩm bảo vệ sức khỏe nhằm mục đích đánh lừa người tiêu dùng. Điều này rất quan trọng vì nó sẽ loại bỏ được một lượng lớn các thực phẩm bảo vệ sức khỏe được dán nhãn "nguồn gốc tự nhiên" hay "hoàn toàn thảo dược". Góp phần bảo vệ sức khỏe cho người bệnh.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] C. Y. Ahn, S. K. Bae, S. H. Bae, H. E. Kang, S. H. Kim, M. G. Lee, W. G. Shin, "Pharmacokinetics of sildenafil and its metabolite, N-desmethylsildenafil, in rats with liver cirrhosis and diabetes mellitus, alone and in combination," *Xenobiotica*, vol. 41, no. 2, pp. 164-174, 2011.
- [2] M. Al-Ghazawi, M. Tutunji, S. Aburuz, "Simultaneous determination of sildenafil and N-desmethyl sildenafil in human plasma by high-performance liquid chromatography method using electrochemical detection with application to a pharmacokinetic study," *J Pharm Biomed Anal*, vol. 43, no. 2, pp. 613-618, 2007.
- [3] R. J. Lewis, R. D. Johnson, C. L. L. Blank, "Quantitative determination of sildenafil (Viagra) and its metabolite (UK-103,320) in fluid and tissue specimens obtained from six aviation fatalities," *J Anal Toxicol*, vol. 30, no. 1, pp. 14-20, 2006.
- [4] E. Mikami, T. Ohno, H. Matsumoto, "Simultaneous identification/determination system for phentolamine and sildenafil as adulterants in soft drinks advertising roborant nutrition," *Forensic Science International*, vol. 130, pp. 140 - 146, 2002.
- [5] M. C. Tseng, J. H. Lin, "Determination of Sildenafil Citrate Adulterated in a Dietary Supplement Capsule by LC/MS/MS," *Journal of Food and Drug Analysis*, vol. 10, no. 2, pp. 112-119, 2002.
- [6] X. Zhua, S. Xiao, B. Chen, F. Zhang, S. Yao, Z. Wan, D. Yang, H. Han, " Simultaneous determination of sildenafil, vardenafil and tadalafil as forbidden components in natural dietary supplements for male sexual potency by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry," *Journal of Chromatography A*, vol. 1066, pp. 89-95, 2005.
- [6] Q. Liang, J. Qu, G. Luo, Y. Wang, "Rapid and reliable determination of illegal adulterant in herbal medicines and dietary supplements by LC/MS/MS," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 40, pp. 305-311, 2006.
- [7] U. Wollein, W. Eisenreich, N. Schramek, "Identification of novel sildenafil-analogues in an adulterated herbal food supplement," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 56, pp. 705-712, 2011.
- [8] S. Balayssac, V. Gilard, C. Zedde, R. Martino, M. M. Martino, "Analysis of herbal dietary supplements for sexual performance enhancement: First characterization of propoxyphenyl-thiohydroxyhomosildenafil and identification of sildenafil, thiosildenafil, phentolamine and tetrahydropalmatine as adulterants," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 63, pp. 135-150, 2012.
- [9] M. Poplawska, A. Blazewicz, K. Bukowska, Z. Fijalek, "Application of high-performance liquid chromatography with charged aerosol detection for universal quantitation of undeclared phosphodiesterase-5 inhibitors in herbal dietary supplements," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 84, pp. 232-243, 2013.
- [10] N. Campbell, J. P. Clark, V. J. Stecher, J. W. Thomas, A. C. Callanan, B. F. Donnelly, I. Goldstein, J. C. Kaminetsky, "Adulteration of Purported Herbal and Natural Sexual Performance Enhancement Dietary Supplements with Synthetic Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors," *J Sex Med*, vol. 10, p. 1842-1849, 2013.

- [11] F. Damiano, C. Silva, A. Gregori, F. Vacondio, M. Mor, M. Menozzi, D. D. Giorgio, "Analysis of illicit dietary supplements sold in the Italian market: Identification of a sildenafil thioderivative as adulterant using UPLC-TOF/MS and GC/MS," *Science and Justice*, vol. 54, no. 3, pp. 228-237, 2014.
- [12] I. Fejős, G. Neumajer, S. Béni, P. Jankovics, "Qualitative and quantitative analysis of PDE-5 inhibitors in counterfeit medicines and dietary supplements by HPLC-UV using sildenafil as a sole reference," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 98, pp. 327-333, 2014.
- [13] D. T. C. Minh, L. A. Thi, N. T. T. Huyen, L. V. Vu, N. T. K. Anh, P. T. T. Ha, "Detection of sildenafil adulterated in herbal products using thin layer chromatography combined with surface enhanced Raman spectroscopy: "Double coffee-ring effect" based enhancement," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 174, pp. 340-347, 2019.
- [14] G. Assemet, S. Balayssac, V. Gilard, N. Martins-Froment, I. Fabing, F. Rodriguez, Y. Génisson, R. Martino, M. Malet-Martino, "Isolation and identification of ten new sildenafil derivatives in an alleged herbal supplement for sexual enhancement," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 191, 2020.

## Presence of sildenafil in health supplements for men

Vo Sy Nhat, Nguyen Tran Hung Yen and Nguyen Thi Thu Hang

### ABSTRACT

*Sildenafil (SDF) is the first phosphodiesterase type 5 inhibitor approved by the FDA and widely used in the treatment of erectile dysfunction. But the use of health supplements adulterated with SDF can cause toxic and dangerously adverse reactions. For the purposes of safety and quality control, many analytical procedures were developed to determine the presence of SDF adulterates in products. Including thin layer chromatography, high performance liquid chromatography or gas chromatography. This article summarizes a few studies on chromatographic methods determining SDF in health supplements in the many drugs market that have positive analysis of SDF.*

**Keywords:** sildenafil, health supplement, erectile dysfunction

Received: 12/04/2022

Revised: 24/04/2022

Accepted for publication: 25/04/2022