

Determinación analítica de sibutramina en productos para la pérdida de peso

Analytical determination of Sibutramine in slimming products

Jorge Alberto Campos Fernández, Luis Guillermo Jiménez Herrera

Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica.

RESUMEN

El sobrepeso y la obesidad son considerados un problema de salud pública a nivel mundial y a la postre, esa condición incentiva que millones de personas consuman productos para perder o controlar el peso. Dentro de este significativo mercado se puede encontrar una gran cantidad y variedad de productos que se comercializan con la denominación de origen natural. En la última década, se presenta que muchos de ellos son adulterados con sustancias sintéticas para potencializar su efecto. Una de las drogas sintéticas que se utiliza con ese propósito es la sibutramina, aun cuando fue retirada del mercado a nivel mundial en el año 2010 debido a sus graves efectos secundarios. En este trabajo se describen algunos ejemplos de casos importantes de adulteración de productos naturales en el orbe y las metodologías analíticas que se pueden utilizar en la determinación de su adulteración con sibutramina; luego de revisar y seleccionar artículos científicos de los últimos años y acceder a través de bases de datos *Proquest*, *Scient Direct*, *Springer*, *EBSCO* y otras del Sistema de Bibliotecas e Información de la Universidad de Costa Rica. Se encontró una variedad de técnicas y metodologías analíticas que permiten identificar y cuantificar la presencia de sibutramina en productos utilizados para bajar de peso.

Palabras clave: sibutramina; productos naturales; adulteración; pérdida de peso; determinación analítica.

ABSTRACT

Overweight and obesity are considered as a public health problem worldwide and ultimately, this condition encourages millions of people to buy products for losing or controlling weight. In this significant market, it is possible to find a large number and great variety of products sold under the natural origin denomination. In the last decade, it has been found that many of them have been adulterated with synthetic substances to potentiate their effect. A synthetic drug that is used for this purpose is sibutramine, even though it was withdrawn from the worldwide market in 2010 because of its serious side effects. This paper described some significant examples of adulteration of natural products in the world and the analytical methodologies that can be used in determining the adulteration of these goods with sibutramine after reviewing and selecting scientific papers in recent years and access through databases *Proquest*, *Scient Direct*, *Springer*, *EBSCO* and others of the System of Libraries and Information at the University of Costa Rica. A range of techniques and analytical methods to identify and quantify sibutramine in slimming products was found.

Keywords: sibutramine; natural products; adulteration; weight loss; analytical determination.

INTRODUCCIÓN

El sobrepeso y la obesidad son considerados un problema de salud pública a nivel mundial¹ y la Organización Mundial de la Salud desde 1980 mantiene una alerta por el aumento en el número de personas con obesidad y sobrepeso. En el 2008, había 1 400 millones de adultos con sobrepeso y dentro de este grupo, más de 200 millones de hombres y cerca de 300 millones de mujeres eran obesos. Asimismo en el 2010, se considera que alrededor de 40 millones de niños menores de 5 años presentaban sobrepeso.² Según estimaciones realizadas, para el 2030 se espera un aumento del 33 % en la prevalencia de la obesidad y del 130 % en la prevalencia de obesidad severa.³

Debido a lo anterior, existe en el mercado mundial una gran variedad de productos cuyo propósito es la reducción y el control del peso y muchos de ellos se comercializan como productos de origen natural. De acuerdo a la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), un producto de origen natural es aquel que no contiene ingredientes sintéticos o artificiales,⁴ lo cual capta la atención de las personas debido a que consideran que son inherentemente inofensivos,⁵⁻⁸ asumen que son seguros⁵ y que no causan efectos secundarios.⁷ Sin embargo, existen "productos naturales" que son adulterados con sustancias sintéticas para potencializar su efecto,^{5-6,8-12} lo que constituye un grave riesgo para la salud pública.

Uno de los productos sintéticos que más se utiliza para adulterar es la sibutramina,⁹ la cual fue aprobada por la FDA para su uso en Estados Unidos en el año de 1997¹⁰⁻¹² como un potente agente reductor de peso. Empero en el año 2010, luego de más de 10 años de comercializarse, fue retirada del mercado por incrementar el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y de infarto cardiaco no fatal.^{10,13,14}

En el 2008, la FDA alertó a los consumidores acerca del uso de ciertos productos para perder peso que contenían principios activos no declarados.^{15,16} La alerta inicial incluía en su lista veintiocho productos para la pérdida de peso que podían ser dañinos. Ya en el 2014, setenta y dos productos forman parte de esta alerta y la sibutramina se encuentra presente en sesenta y ocho de ellos.⁹

Considerando estos hechos, el desarrollo de métodos analíticos sensibles y selectivos para la identificación y cuantificación de sibutramina en tales productos es muy relevante, ya sea desde el punto de vista clínico como el toxicológico. El objetivo del presente trabajo es describir algunos ejemplos de casos importantes de adulteración de sibutramina en el mundo y de las metodologías analíticas que se pueden utilizar para la determinación de misma en productos adulterados, ya sean estos para la pérdida o el control del peso, a través de la consulta de artículos científicos de los últimos años, seleccionados y accedidos desde las bases de datos *Proquest, Science Direct, Springer, EBSCO* y otras del Sistema de Bibliotecas e Información de la Universidad de Costa Rica.

EJEMPLOS DE CASOS DE ADULTERACIÓN CON SIBUTRAMINA EN PRODUCTOS NATURALES

La literatura reporta argumentos de adulteración de formulaciones fitoterapéuticas, demostrando la importancia de este tema para las ciencias toxicológicas, clínicas y analíticas.^{5-6,8,11,12,17-34}

En términos generales, la adulteración de "productos naturales" es un problema serio a nivel mundial. Por ejemplo en 1992, se realizó en Taiwán un estudio a gran escala para confirmar la sospecha de la adulteración de medicinas herbales chinas con sustancias terapéuticas sintéticas y los resultados publicados en 1997 revelaron, que luego de analizar 2 609 muestras de medicinas tradicionales chinas, el 23,7 % de ellas estaban adulteradas y que el 52,8 % de estas muestras adulteradas contenían dos o más adulterantes.³⁴

La FDA alertó en 2008, respecto a la peligrosidad de productos adulterados con sibutramina y existen varios casos publicados al respecto, lo que ayuda a describir la gravedad de esta situación; tanto en el contexto general de adulteraciones de formulaciones fitoterapéuticas, como en el caso particular de la sibutramina y los productos para la pérdida y el control del peso.

Otro interesante caso fue en 2007,¹² cuando se publicó un estudio en el que se revisaron novecientos setenta y nueve archivos de personas referidas al Centro para Análisis Toxicológicos de Hong Kong, entre septiembre de 2004 y diciembre de 2006. De ellos, cuarenta y dos mostraron tener problemas clínicos relacionados con el uso de productos adelgazantes, por lo que se analizaron algunos productos referidos, así como las muestras de orina de esas personas. De los veintiséis productos examinados, quince se encontraban adulterados con un único compuesto, a saber, siete con sibutramina, cuatro con tiratrilol, dos con fenfluramina, y uno con tiroxina y fentermina respectivamente. En los otros once productos, se encontraron más de un adulterante en combinaciones de sibutramina, fenfluramina, fenolftaleína, tejido tiroideo, propanolol, hidroclorotiazida, mazindol y cafeína.

MÉTODOS ANALÍTICOS PARA LA DETERMINACIÓN DE SIBUTRAMINA

Hasta la fecha, existen diversas metodologías para la determinación de sibutramina en distintas matrices, las cuales son útiles para identificarla en productos utilizados

para la pérdida y el control del peso, por lo que a continuación se mencionan algunas de ellas.

Se desarrolló y validó un método espectrofotométrico³⁵ para determinar de manera específica sibutramina, tanto en forma pura como en formulaciones farmacéuticas, al precipitar la droga con ácido fosfomolibdico. El fosfomolibdato presente en el precipitado es reducido por un complejo de Co(II)-AEDT (cobalto-etildiaminotetraacetato) para formar un compuesto azul de molibdeno, que tiene un máximo de absorbancia a 760 nm. Se reportó un límite de detección de 8 µg/ml y un límite de cuantificación de 25 µg/ml, por lo que es suficientemente sensible para detectar trazas de contaminantes. La mayor ventaja de este método es su simplicidad y bajo costo, debido a los reactivos involucrados y al equipo que se requiere para hacer las mediciones, lo que le convierte en una alternativa viable en aquellos lugares en los cuales existe escases de recursos y las necesidades por resolver son muchas e imperiosas, de modo que las autoridades sanitarias pueden recurrir a este método en procura de identificar cualquier adulteración presente en aquellos productos que al ser ingeridos por las personas podrían poner en riesgo su salud.

Asimismo existe el método basado en la misma reacción de precipitación entre la sibutramina y el ácido molibdofosfórico,³⁶ pero mediante una valoración conductimétrica que permite analizar la presencia de sibutramina en materia prima y en formas farmacéuticas, en un rango de concentración entre 100-300 µg/mL, por ende tiene un ámbito lineal y especificidad adecuados. Al igual que en el caso anteriormente mencionado, la mayor ventaja de este método es su simplicidad y también permite cubrir un mayor espectro de sustancias a determinar, ya que se puede monitorizar la materia prima, lo cual sería de mucha utilidad en la medida en que se pueden detectar las adulteraciones en el material que se importa o previo a su utilización en el laboratorio farmacéutico y que requiere autorización de visto bueno para su uso de forma rápida.

Esos dos métodos hasta ahora expuestos pueden considerarse como alternativos a los métodos más complejos y costosos que se tienden a utilizar por lo general en la actualidad, como son los métodos cromatográficos acoplados a detectores de masas^{17-22,25,27,28,37,38} los cuales son poco accesibles en todos los lugares que se requieren en los países en vías de desarrollo, lo que limita la posibilidad de realizar los controles de calidad respectivos y necesarios para la comercialización de todos los productos de interés sanitario. Lo que se transforma en una inequidad económica que puede tener desastrosos resultados en las personas que utilizan esos productos que se encuentran en el mercado y que pueden estar contaminados con sustancias peligrosas.

Existe un método voltamperométrico para la determinación de sibutramina en productos tal como un tipo de té antiadiposo o cápsulas, los cuales pueden ser de uso común por las personas debido al popular pensamiento de que esos productos son inocuos dado su origen natural. En este método de Electroquimioluminiscencia de Inyección de Flujo (FI-ECL), la sibutramina aumenta considerablemente la magnitud de la intensidad de la electroquimioluminiscencia del luminol cuando se aplica un barrido de potencial cíclico durante el análisis voltamperométrico.^{39,40} La gran ventaja que ofrece este método es su elevada sensibilidad, comparable a aquellos que utilizan detectores de masas para llevar a cabo las mediciones, como HPLC-MS o GC-MS; pero con un costo bastante menor.³⁹ Sin embargo, el equipamiento necesario para aplicar este método no es tan común por lo que es de baja disponibilidad y requiere elevada especialización de los analistas.

Al ser las tisanas, productos que generalmente tienen un control menos estricto en todos los aspectos, por parte de las autoridades en salud y a que son de fácil acceso a la población, pues las adquieren en cantidades mayores que otros productos de interés sanitario en centros comerciales y otros establecimientos de menor envergadura; en tal situación se requiere la aplicación de un método sensible y barato como el mencionado arriba que permita ofrecer productos de mayor seguridad al impedir la venta de bienes contaminados con sustancias que atentan contra el bienestar del usuario.

Situación parecida a la anterior, se encuentra con el caso de las bebidas energéticas, el té verde y otros formulaciones, en las que se pueden aplicar un método que utiliza la técnica de Voltamperometría de Pulso Diferencial, con un Electrodo de Gota Colgante de Mercurio (DPV-HMDE).²³ Esta técnica presenta algunas ventajas sobre los métodos tradicionales de análisis basados en cromatografía líquida, permite un rápido análisis que no requiere preparación previa de la muestra ni el uso de molestos consumibles como columnas y disolventes grado HPLC. Además, el equipo empleado es menos costoso, y puede en algunos casos ser automatizado para llevar a cabo un análisis de rutina. Esto lo hace muy útil en la actualidad donde tanto las bebidas energizantes y el té son utilizados en mayor medida por la población juvenil para bajar o controlar el peso, en su preocupación por su apariencia física. Este método puede ser utilizado para el control del producto antes y durante la comercialización.

Para complementar el control de productos disponibles en el comercio, se tiene todavía un método más práctico que utiliza instrumentos portátiles de Espectrometría de Movilidad de Iones (IMS) para la medición de niveles bajos de sibutramina en suplementos dietéticos, lo que adiciona una ventaja al permitir el análisis de muestras en el lugar en donde se encuentren y requiere de quince segundos para su ejecución. El límite de detección del método es de 2 ng de sibutramina, de ahí que la principal desventaja que presenta es que en cantidades altas de sibutramina el equipo se satura y se requieren varios ciclos de lavado antes de analizar otras muestras. Por lo anterior, se propuso un procedimiento de 5 pasos para poder detectar la dilución apropiada de la muestra a analizar.³⁰

Se utiliza la técnica de Cromatografía de Capa Fina (TLC) para desarrollar y validar un método de análisis de imágenes,⁸ mediante el cual con un escáner y una computadora se puede determinar rápida y cuantitativamente sibutramina en productos herbales para adelgazar. Con la ayuda tecnológica de un *software* llamado *Sorbfil TLC Videodensitometer*, se transforma una placa de TLC en algo análogo a un cromatograma, en el que se grafica la relación de frentes (R_f) versus la intensidad de la mancha en la placa. La ventaja de este método es su simplicidad y su bajo costo, pues no se necesita de ningún equipo especializado para llevar a cabo las mediciones, por lo que también podría ser utilizado en el control de calidad de productos disponibles para el consumo humano en diferentes lugares comerciales.

Los métodos y técnicas mencionadas hasta ahora son casos particulares que normalmente se utilizan poco para el análisis de sibutramina en productos para la pérdida de peso, ya que por lo general, las técnicas cromatográficas son las que más se utilizan para analizar este tipo de matrices.^{25,41-43} La Cromatografía Líquida de Alta Eficacia o Alta Presión (HPLC) es la más aplicada, especialmente cuando se acopla a algún sistema de detección de masas. Así hay métodos que recurren al uso del HPLC para el estudio de la estabilidad de sibutramina utilizando detectores UV-VIS en cápsulas de gelatina suave y en materia prima.^{44,45}

También se encuentra una metodología para el análisis de productos adelgazantes ilegales con presencia de sibutramina, modafinilo, efedrina, norefedrina y metformina; mediante la técnica de Cromatografía Líquida de Ultra Alta Presión acoplada a un Detector de Arreglo de Diodos (UHPLC-DAD).²⁴ Esta misma técnica de HPLC-DAD en la determinación de sibutramina y fenolftaleína se ha utilizado en suplementos alimenticios para la pérdida de peso de origen chino.²⁹

Los métodos que utilizan detectores de masas para llevar a cabo la medición de las muestras, se encuentran acoplados la gran mayoría de las veces a sistemas de cromatografía de líquidos (HPLC-MS) o cromatografía de gases (GC-MS). La técnica de detección de masas es tal vez la más utilizada en la actualidad, en términos generales, para cualquier tipo de análisis, ya que permite al mismo tiempo una muy alta selectividad y sensibilidad, debido a la forma en que se realiza la medición. Esto permite la identificación y la cuantificación a niveles muy bajos de concentración de la sustancia, así como la determinación simultánea de diferentes compuestos en una misma muestra.^{17-22,25,27,28,37,38} Sin embargo, son equipos bastante costosos, por lo que no es tan fácil tener acceso a ellos y de ahí la importancia de desarrollar métodos alternativos como los que se describieron con anterioridad.

En este sentido, se desarrolló y validó un método para analizar siete adulterantes presentes en comidas funcionales adelgazantes la fenfluramina, norpseudoefedrina, pseudoefedrina, efedrina, amfepramona, sibutramina y estricnina, utilizando la técnica de GC-MS Tándem de Ionización por Impacto de Electrones (GC-EI-MS-MS).¹⁶ También está el método para la determinación de sibutramina, desmetilsibutramina, didesmetilsibutramina y fenolftaleína en suplementos dietéticos; mediante la técnica de HPLC-MS Tándem de Ionización por Electro spray (HPLC-ESI-MS-MS).¹⁸ De modo que hay quienes la utilizan para analizar más de 50 adulterantes, incluyendo sibutramina, en algunos productos herbales.³⁸ Asimismo otros investigadores^{21,22,33,37} también investigan suplementos dietéticos, comidas funcionales adelgazantes y otros bienes, con la intención de determinar posibles adulteraciones con drogas sintéticas.

De la misma forma, se estudian suplementos dietéticos para el control del peso²⁰ con presencia de sibutramina y N-di-desmetilsibutramina recurriendo a la técnica de HPLC-MS de Ionización por Electro spray (HPLC-ESI-MS) o utilizando la misma técnica para cuantificar sibutramina, fenolftaleína, bumetanida y fenitoína en suplementos herbales para la pérdida de peso.²⁷

Existe una variedad de posibilidades para abordar el problema de la adulteración de productos para la pérdida o el control del peso con sibutramina,⁴⁶ especialmente en aquellos de origen natural. La elección de la técnica seleccionada va a depender de los equipos a los que se tengan acceso, de la experiencia o experticia del recurso humano y de la matriz particular que se quiera analizar, entre otros aspectos. Sin embargo, lo que siempre debe prevalecer es el bienestar de la población y no se puede dejar a las personas expuestas a la utilización de productos que puedan estar adulterados o contaminados con sustancias que atentan contra su integridad física, aumenten la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas o pongan en peligro la vida de las personas; todo por el hecho de no contar con metodologías simples y a bajo costo que permita dichas determinaciones analíticas.

CONCLUSIONES

La revisión de métodos analíticos existentes para la determinación de sibutramina realizada en este trabajo constituye una referencia para las organizaciones relacionadas con el bienestar de la población, que deben aprovechar los medios disponibles para detectar esta sustancia que atenta contra la integridad de las personas que consumen productos alterados. En este documento se ofrecen algunas alternativas para abordar y solucionar esta problemática de una mejor manera, por lo que se incentiva su pronta implementación en pro del bienestar común.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer al Posgrado de Farmacia por el espacio en el curso PF-5221: Técnicas de Investigación, de la Maestría en Análisis y Control de Calidad de Medicamentos de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica, que permitió el desarrollo de este artículo de revisión bibliográfica.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no poseer ningún conflicto de interés que pueda afectar la credibilidad del presente artículo de revisión bibliográfica. Al igual que no contaron con financiamiento por parte de terceros durante la realización del mismo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Malik V, Willet W, Hu F. Global obesity: Trends, risk factors and policy implications. *Nature Reviews: Endocrinology*. 2013;9(1):13-27.
2. Organización Mundial de la Salud. *Obesidad y Sobrepeso* May (2012) [citado 3 jun 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
3. Finkelstein E, Khavjou O, Thompson H, Trogdon J, Pan L, Sherry B, et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *American Journal of Preventive Medicine*. 2012;42(6):563-70.
4. Food and Drug Administration. *Food Label Helps Consumers Make Healthier Choices*. 2013. [citado 14 agosto 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm094536.htm>
5. Ariburnu E, Uludag M, Yalcinkaya H, Yesilada E. Comparative determination of sibutramine as an adulterant in natural slimming products by HPLC and HPTLC densitometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2012;64-65:77-81.
6. Chen S, Tang M, Ng S, Poon W, Chan A, Mak T. Psychosis associated with usage of herbal slimming products adulterated with sibutramine: A case series. *Clinical Toxicology*. 2010;48(8):832-38.

7. De Carvalho L, Martini M, Moreira A, de Lima A, Correia D, Falcão T. et al. Presence of synthetic pharmaceuticals as adulterants in slimming phytotherapeutic formulations and their analytical determination. *Forensic Science International*. 2011;204(1-3):6-12.
8. Phattanawasin P, Sotanaphun U, Sukwattanasinit T, Akkarawarathorn J, Kitchaiya S. Quantitative determination of sibutramine in adulterated herbal slimming formulations by TLC-image analysis method. *Forensic Science International*. 2012;219(1-3):96-100.
9. Food and Drug Administration. Questions and Answers about FDA's Initiative against Contaminated Weight Loss Products. 2013 Sep [citado 3 jun 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/questionsanswers/ucm136187.htm>
10. Velázquez E. Retiro de la sibutramina: Un paso atrás en el tratamiento de la obesidad. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. 2011;9(1):1-3.
11. Chong C. Psychosis related to the use of sibutramine disguised as over-the-counter herbal weight loss remedies: A report of two patients. *East Asian Archives of Psychiatr*. 2010;20(4):186-9.
12. Yuen Y, Lai C, Poon W, Ng S, Chan A, Mak T. Adulteration of over-the-counter slimming products with pharmaceutical analogues an emerging threat. *Hong Kong Medical Journal*. 2007;13(3):216-20.
13. Pamo-Reyna O. El gran reto de la industria farmacéutica: Medicamentos eficaces y seguros. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*. 2011;24(1):3.
14. Villalón G. Advertencia sobre isotretinoína y sibutramina. Evidencia: *Actualización en la Práctica Ambulatoria*. 2010;13(1):10.
15. Food and Drug Administration. More Weight Loss Products Added to Consumer Alert. 2013. [citado 14 agosto 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm103184.htm>
16. Dégardin K, Roggo Y, Margo P. Forensic intelligence for medicine anti-counterfeiting. *Forensic Science International*. 2015; 248:15-32.
17. Li Y, Zhang H, Hu J, Xue F, Li Y, Sun C. A GC-EI-MS-MS method for the simultaneous determination of seven adulterants in slimming functional foods. *Journal of Chromatographic Science*. 2012;50(10):928-33.
18. Song F, Monroe D, El-Demerdash A, Palmer C. Screening for multiple weight loss and related drugs in dietary supplement materials by flow injection tandem mass spectrometry and their confirmation by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2014; 88:136-43.
19. Jung J, Hermans-Claussen M, Weinmann W. Anorectic sibutramine detected in a Chinese herbal drug for weight loss. *Forensic Science International*. 2006; 161(2-3):221-22.

20. Huang Z, Xiao S, Luo D, Chen B, Yao S. Simultaneous determination of sibutramine and N-di-desmethylsibutramine in dietary supplements for weight control by HPLC-ESI-MS. *Journal of Chromatographic Science*. 2008;46(8):707-11.
21. Kim S, Lee J, Yoon T, Choi J, Choi D, Kim D. et al. Simultaneous determination of anti-diabetes/anti-obesity drugs by LC/PDA, and targeted analysis of sibutramine analog in dietary supplements by LC/MS/MS. *Biomedical Chromatography*. 2009;23(12):1259-65.
22. Shi Y, Sun C, Gao B, Sun A. Development of a liquid chromatography tandem mass spectrometry method for simultaneous determination of eight adulterants in slimming functional foods. *Journal of Chromatography*. 2011;1218(42):7655-62.
23. Carvalho J, da Silva A, da Cunha A, Aucélio R, Alberti A, Leandro K. Voltammetric determination of sibutramine in beverages and in pharmaceutical formulations. *Química Nova*. 2012;35(5):988-92.
24. Deconinck E, Verlinde K, Courselle P, De Beer J. A validated ultra high pressure liquid chromatographic method for the characterization of confiscated illegal slimming products containing anorexics. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2012;59:38-43.
25. Deconinck E, Sacré P, Courselle P, De Beer J. Chromatography in the Detection and Characterization of Illegal Pharmaceutical Preparations. *Journal of Chromatographic Science*. 2013;51(8):791-806.
26. Bhatia L, Thumar K, Tanna R. Determination of adulteration of anti-obesity drug in Indian herbal medicinal product: Development and validation of analytical method. *Inventi Impact: Pharm Analysis and Quality Assurance*. 2012;(3):177-82.
27. Khazan M, Hedayati M, Kobarfard F, Askari S, Azizi F. Identification and determination of synthetic pharmaceutical as adulterants in eight common herbal weight loss supplements. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2014;16(3):1-6.
28. Csupor D, Boros K, Dankó B, Veres K, Szendrei K, Hohmann J. Rapid identification of sibutramine in dietary supplements using a stepwise approach. *Pharmazie*. 2013;68(1):15-8.
29. Ancuceanu R, Dinu M, Aramă C. Weight loss food supplements: Adulteration and multiple quality issues in two products of Chinese origin. *Farmacia*. 2013;61(6):28-44.
30. Dunn J, Gryniewicz-Ruzicka C, Kauffman J, Westenberger B, Buhse L. Using a portable ion mobility spectrometer to screen dietary supplements for sibutramine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2011;54(3):469-74.
31. De Carvalho L, Martini M, Moreira A, Garcia S, do Nascimento P, Bohrer D. Determination of synthetic pharmaceuticals in phytotherapeutics by capillary zone electrophoresis with contactless conductivity detection (CZE-C⁴D). *Microchemical Journal*. 2010;96(1):114-19.
32. Stypułkowska K, Błażewicz A, Maurin J, Sarna K, Fijałek Z. X-ray power diffractometry and liquid chromatography studies of sibutramine and its analogues content in herbal dietary supplements. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2011;56(5):969-75.

33. Zou P, Oh S, Kiang K, Low M, Bloodworth B. Detection of sibutramine, its two metabolites and one analogue in a herbal product for weight loss by liquid chromatography triple quadrupole mass spectrometry and time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 2007; 21(4):614-18.
34. Huang W, Wen K, Hsiao M. Adulteration by synthetic therapeutic substances of traditional Chinese medicines in Taiwan. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1997;37(4):344-50.
35. Ayad M, Abdellatef H, Hosny M, Kabil N. Utility of molybdophosphoric acid in qualitative and quantitative analysis of sibutramine HCl, sumatriptan succinate and lomefloxacin HCl. *International Journal of Pharmaceutical and Biomedical Research*. 2012; 3(2):121-26.
36. Ayad M, Abdellatef H, Hosny M, Kabil N. Conductometric determination of sibutramine HCl, sumatriptan succinate and lomefloxacin HCl and the solubility products of their ion associates with molybdophosphoric acid. *European Journal of Chemistry*. 2013;4(3):297-302.
37. Li Y, Hu J, Shi Y, Sun A, Sun C. Simultaneous determination of seven adulterants in slimming functional foods by HPLC-ESI-MS/MS. *Food Analytical Methods*. 2011;4(4):505-16.
38. Bogusz M, Hassan H, Al-Enazi E, Ibrahim Z, Al-Tufail M. Application of LC-ESI-MS-MS for detection of synthetic adulterants in herbal remedies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2006;41(2):554-64.
39. Wang S, Yu J, Wan F, Ge S, Yan M, Zhang M. Determination of sibutramine with a new sensor based on luminol electrochemiluminescence. *Journal of Luminescence*. 2011;131(7):1515-19.
40. Martini M, Machado L, Blasco A, Doménech A. Screening and authentication of herbal formulations based on microextraction-assisted voltammetry of microparticles. *Anal. Methods*. 2015;7:5740-5747.
41. Rooney J, McDowell A, Strachan C, Gordon K. Evaluation of vibrational spectroscopic methods to identify and quantify multiple adulterants in herbal medicines. *Talanta*. 2015;138(1):77-85.
42. Strano-Rossi S, Odoardi S, Castrignanò E, Serpelloni G, Chiarott M. Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry (LC-HRMS) determination of stimulants, anorectic drugs and phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE5I) in food supplement. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2015; 106:144-152.
43. Deconinck E, Custers D, De Beer. Identification of (antioxidative) plants in herbal pharmaceutical preparations and dietary supplements (Chapter 14). En: Donald Armstrong (eds). *Advanced Protocols in Oxidative Stress III. Methods in Molecular Biology 1208*. Ebook. New York: Humana Press; 2015. p.181-199.
44. Da Silva L, Froehlich P, Bergold A. LC method for studies on the stability of sibutramine in soft gelatin capsules. *Chromatographia*. 2009;69 (2 Supl):109-13.

45. Suthar A, Dubey S, Patel S. A validated specific reverse phase liquid chromatographic method for the estimation of sibutramine hydrochloride monohydrate in bulk drug and capsule dosage forms. *International Journal of ChemTech Research*. 2009;1(4):793-801.

46. Mao H, Qi M., Zhou Y, Huang X, Zhang L, Jin Y, Penga Y, Du S. Discrimination of sibutramine and its analogues based on surface-enhanced Raman spectroscopy and chemometrics: toward the rapid detection of synthetic anorexic drugs in natural slimming products. *RSC Advances*. 2015; Issue 8:5886-94.

Recibido: 5 de agosto de 2015

Aprobado: 29 de septiembre de 2015

Luis Guillermo Jiménez Herrera. Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: lgjhfa@gmail.com