

Phát hiện nhóm sibutramin trộn trái phép vào thực phẩm bảo vệ sức khỏe giảm cân bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$

Nguyễn Lâm Hồng^{1*}, Đặng Văn Hiệp¹, Nguyễn Trung Nghĩa¹
Lê Hồng Dũng³, Trần Việt Hùng², Đào Thị Thanh Hiền¹

¹ Trường Đại học Dược Hà Nội

² Viện Kiểm nghiệm Thuốc Thành phố Hồ Chí Minh

³ Viện Dinh dưỡng Quốc gia

Summary

In recent years the use of herbal slimming supplements (HSS) has increased a lot in Vietnam. Sibutramine's group is one of the most occurring adulterants encountered in dietary supplements with slimming recommendations and causes many serious health problems for people using it. These adulterated dietary supplements often contain a herbal matrix. Therefore in order to identify the adulterants in analysis laboratories, we need to develop an efficient analytical method for easy to use equipment and techniques to perform an initial screening of samples. In this study, $^1\text{H-NMR}$ was used as a complementary method for detecting HSS were adulterated with sibutramin. This method allows analysis of the whole sample with detection of both active and inactive ingredients in these complex matrices. The developed $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy method was validated by comparing with the sibutramin detection by LC-MS/MS technique. Twenty herbal slimming supplements in the market were analysed by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy. Among the twenty formulations analyzed, two HSS (S_6 and S_{13}) were shown that were adulterated with sibutramin. In conclusion, the results of this study showed the power of $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy as a first-line method for the quick detection of adulteration as sibutramin in herbal slimming supplements and providing an effective quality control method.

Keywords: Sibutramine, herbal slimming supplements, NMR, adulterations, detection method.

Đặt vấn đề

Nhóm thực phẩm bảo vệ sức khỏe (TPBVSK) có tác dụng hỗ trợ giảm cân thuộc nhóm có tần số phát hiện trộn trái phép chất tân dược cao nhất, một trong những tân dược phổ biến đó là sibutramin. Hoạt chất này đã bị cấm lưu hành ở cả châu Âu và Hoa Kỳ từ năm 2010. Tại Việt Nam, năm 2011, Cục quản lý Dược đã ra văn bản đình chỉ lưu hành và thu hồi toàn bộ thuốc chứa hoạt chất sibutramin. Sau đó, Bộ Y tế vẫn liên tục nhận báo cáo của các Viện và Trung tâm Kiểm nghiệm báo cáo phát hiện sibutramin trộn trái phép trong TPBVSK có tác dụng giảm cân như: Perfect Slim USA,

Golean Detox, trà thảo mộc Vy & Tea; trà thảo mộc hoa sâm đất... Tháng 7/2018, Cục Vệ sinh An toàn thực phẩm đã ra công văn số 3811/ATTP-SP về việc tăng cường giám sát sibutramin trong thực phẩm tại một số tỉnh thành. Vì vậy, việc phát hiện được sibutramin trộn trái phép trong TPBVSK là một yêu cầu thực tiễn trong công tác kiểm soát an toàn của loại sản phẩm này. Ở Việt Nam, Viện Kiểm nghiệm An toàn vệ sinh Thực phẩm (ATVSTP) Quốc gia và Viện Dinh dưỡng Quốc gia sử dụng kỹ thuật sắc ký lỏng khối phổ **LC/MS/MS** để phân tích phát hiện sibutramin, phương pháp này phải sử dụng chất chuẩn sibutramin, thời gian phân tích dài. Hiện nay, có thể sử dụng kỹ thuật cộng hưởng từ hạt nhân (phổ $^1\text{H-NMR}$) phát hiện các chất cấm trong đó có nhóm sibutramin. So với **LC/MS/MS** thì độ nhạy của $^1\text{H-NMR}$ thấp hơn, nhưng chuẩn bị mẫu đơn giản hơn, thời gian phân tích nhanh và chỉ cần

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Lâm Hồng

Email: lamhong0404@gmail.com

Ngày nhận: 17/8/2021

Ngày phản biện: 22/8/2021

Ngày duyệt bài: 25/10/2021

đo mẫu chuẩn 1 lần để xây dựng bộ dữ liệu phổ chuẩn, sau đó đo phổ mẫu thử cùng dung môi để phát hiện nhanh nhóm sibutramin trong mẫu TPBVSK. Trong nghiên cứu này, chúng tôi phân tích phát hiện nhóm sibutramin trên một số mẫu TPBVSK có tác dụng hỗ trợ giảm cân đang lưu hành trên thị trường bằng $^1\text{H-NMR}$, mà ở Việt Nam chưa có tác giả nào công bố.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Các mẫu TPBVSK và chế phẩm Đông dược có tác dụng giảm cân bào chế dạng rắn (trà giảm cân, viên nang cứng), dầu (viên nang mềm) đang lưu hành trên thị trường, được thu thập trên địa bàn 6 tỉnh miền Bắc, danh mục các mẫu phân tích được mã hóa như bảng 1 được lựa chọn để nghiên cứu.

Bảng 1. Danh mục các mẫu phân tích

STT	Ký hiệu	Dạng bào chế	Nơi lấy mẫu	STT	Ký hiệu	Dạng bào chế	Nơi lấy mẫu
1	S1	Viên nang cứng	Thanh Hoá	11	S11	Cao đặc	Lào Cai
2	S2	Viên nang cứng	Thanh Hoá	12	S12	Viên nang cứng	Thái Bình
3	S3	Viên nang cứng	Thanh Hoá	13	S13	Viên nang cứng	Thái Bình
4	S4	Viên nang cứng	Ninh Bình	14	S14	Viên nang cứng	Lào Cai
5	S5	Trà giảm cân	Ninh Bình	15	S15	Viên nang cứng	Lào Cai
6	S6	Trà giảm cân	Thái Bình	16	S16	Viên nang cứng	Thanh Hoá
7	S7	Viên nang cứng	Hà Nội	17	S17	Viên nang cứng	Lào Cai
8	S8	Viên nang cứng	Hà Nội	18	S18	Viên nang cứng	Hà Nội
9	S9	Trà giảm cân	Lào Cai	19	S19	Trà giảm cân	Hà Nội
10	S10	Viên nang mềm	Ninh Bình	20	S20	Viên nang cứng	Hà Nội

Nguyên vật liệu

Chất chuẩn đối chiếu: Sibutramin hydroclorid monohydrat (SIBU), $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{NO}$, hàm lượng 99,9%, CAS number 125494-59-9, hãng sản xuất HPC Standards GmbH, Đức, số lô 786547, lọ 50 mg.

Mẫu thực phẩm bảo vệ sức khỏe dương tính với sibutramin

Các mẫu thực phẩm bảo vệ sức khỏe giảm cân dạng viên nang X_1, X_2, X_3, X_4 , được xác định dương tính sibutramin bằng sắc ký lỏng khối phổ **LC-MS/MS**, mẫu lưu tại Viện Kiểm nghiệm ATVSTP Quốc gia.

Mẫu placebo

Mẫu thực phẩm bảo vệ sức khỏe giảm cân dạng viên nang X_5 được xác định là âm tính sibutramin bằng sắc ký lỏng khối phổ **LC-MS/MS**, mẫu lưu tại Viện Kiểm nghiệm ATVSTP Quốc gia.

Mẫu thử: 20 mẫu TPBVSK giảm cân dạng viên nang đang lưu hành trên thị trường được kí hiệu từ $S_1 - S_{20}$ (bảng 1).

Dung môi, hóa chất: Cloroform (CDCl_3 99,8 %) và methanol (CD_3OD 99,8 %) (Hãng Merck) dung môi đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân.

Thiết bị, dụng cụ: Máy phổ cộng hưởng từ hạt nhân Bruker AM600 FT-NMR (Viện Hàn lâm Khoa học Việt Nam); Máy đông khô – Bộ môn Công nghiệp Dược – Trường ĐH Dược Hà Nội; Máy siêu âm Elmasonic S80H (Đức);

Máy lắc vortex Thermolyne Maxi-Mix II Type 37600, M37619-26 (Mỹ).

Phương pháp nghiên cứu

Chất chuẩn sibutramin được pha trong dung môi methanol- d_4 có nồng độ 1 mg/mL. Các mẫu TPBVSK (20 mẫu) có tác dụng giảm cân được kí hiệu từ S_1 đến S_{20} đang lưu hành trên thị trường được chiết xuất bằng 3 ml methanol, lắc xoáy 10 phút, siêu âm 15 phút, li tâm 4,000 vòng/phút trong 5 phút, hút 1,5 ml dịch trong, cô dung môi bằng khí nitơ, làm khô mẫu bằng máy đông khô, thêm 1 mL dung môi MeOD. Tiến hành đo phổ $^1\text{H-NMR}$ của mẫu chuẩn và các mẫu S_1 đến S_{20} trên máy Bruker AM600 FT-NMR. Phân tích phổ $^1\text{H-NMR}$ của mẫu thử so với mẫu chuẩn bằng phần mềm Mestrenova 10.2 hoặc TopSpin.

Kết quả và bàn luận

Xây dựng và thẩm định phương pháp phát hiện các chất cấm sibutramin trong TPBVSK bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$

Xây dựng phương pháp xử lý mẫu sibutramin trong TPBVSK

Dựa vào độ tan của sibutramin hydroclorid monohydrat tan trong MeOH (5 mg/mL) và tham khảo các tài liệu xây dựng phương pháp phát hiện sibutramin bằng **LC-MS/MS** và **NMR**, dung môi methanol được lựa chọn chiết xuất sibutramin trong các mẫu TPBVSK và đo phổ

cộng hưởng từ hạt nhân [1, 2, 4, 6, 7].

Phương pháp xử lý mẫu sibutramin trong TPBVSK được xây dựng như sau: đồng nhất mẫu TPBVSK, cân chính xác 0,1 g mẫu vào ống falcon, thêm 3 ml dung môi MeOH, lắc xoay trong 10 phút, siêu âm 15 phút ở nhiệt độ phòng, ly tâm 4000 vòng/phút trong 5 phút. Hút chính xác 1,5 ml dịch trong, cô dung môi bằng khí nitơ, đông khô bằng thiết bị đông khô, thêm 1 mL dung môi MeOD đo phổ $^1\text{H-NMR}$.

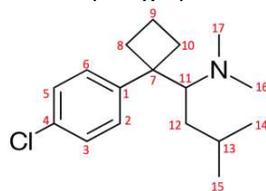
Thẩm định độ đặc hiệu phương pháp phân tích

Tiến hành đo phổ $^1\text{H-NMR}$ mẫu trắng (dung môi chiết xuất là MeOH), mẫu placebo (mẫu thử X_5 được xác định là âm tính với sibutramin bằng LC/MS/MS), dung dịch chuẩn sibutramin trong MeOD có nồng độ 1 mg/mL, mẫu thử (mẫu X_4 được xác định là dương tính với sibutramin bằng LC/MS/MS, hình 2) và mẫu thử X_4 thêm 100 μL chuẩn sibutramin, kết quả thẩm định độ đặc hiệu được trình bày ở hình 3.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ của chất chuẩn sibutramin

Dung dịch chất chuẩn sibutramin pha trong dung môi MeOD có nồng độ 1 mg/mL được đo

$^1\text{H-NMR}$. Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) của chất chuẩn sibutramin thấy xuất hiện tín hiệu multiplet của các proton thơm ở vùng trường thấp có δ_{H} 7,50 (4H, m). Ở vùng trường cao xuất hiện tín hiệu doublet của 2 nhóm methyl ở δ_{H} 1,11 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, H-14), 1,09 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, H-15) và tín hiệu singlet của 2 nhóm methyl ở phía trường thấp hơn của hai nhóm này liên kết với dị tố nitơ ở δ_{H} 2,65 (3H, br. s, H-16), 2,95 (3H, br. s, H-17). Bên cạnh đó, còn có các tín hiệu của các proton aliphatic ở δ_{H} 1,48 - 3,83 ppm. Đối chiếu với các tài liệu đã công bố các pic có độ dịch chuyển hoá học của các proton tương ứng với chất chuẩn sibutramin đo trong MeOD, nhưng có xê dịch nhỏ là do các hệ dung môi khác nhau (bảng 2).



Hình 1. Công thức cấu tạo của sibutramin [8]

Bảng 2. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của sibutramin chuẩn

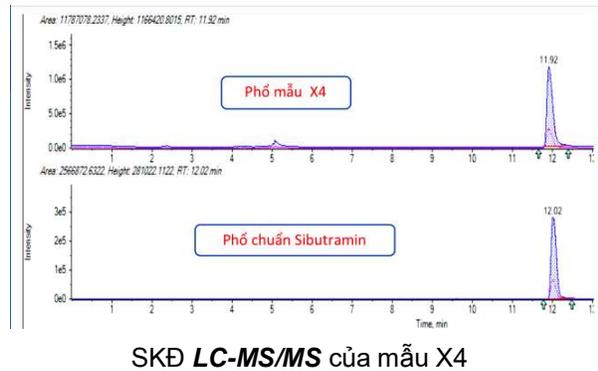
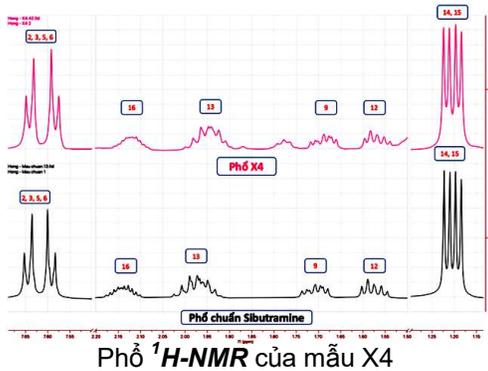
STT	Chất chuẩn sibutramin $\delta_{\text{H}}^{\text{a,b}}$ mult (J in Hz)	Chất sibutramin [2] $\delta_{\text{H}}^{\text{c,d}}$ mult (J in Hz)	Chất sibutramin [6] $\delta_{\text{H}}^{\text{c,d}}$ mult (J in Hz)	Chất sibutramin [4] $\delta_{\text{H}}^{\text{c,e}}$ mult (J in Hz)
1	-	-	-	-
2	7,50 m	7,44 m	7,47 m	7,45 d (8,5)
3	-	-	-	7,65 d (8,5)
4	-	-	-	-
5	7,50 m	7,44 m	7,47 m	7,45 d (8,5)
6	-	-	-	7,65 d (8,5)
7	-	-	-	-
8	2,47 m, 2,68 m	2,37 m, 2,60 m	2,49 m, 2,60 m	2,59 m, 2,68 m
9	2,02 m; 1,89 m	1,78 m, 1,96 m	1,78 m, 1,98 m	1,64 m, 1,89 m
10	2,48 m, 2,55 m	2,41 m, 2,49 m	2,37 m, 2,41 m	2,28 m, 2,34 m
11	3,83 t (4,2)	3,63 dd (5,3; 7,2)	3,67 t (6,3)	3,76 t (6,0)
12	1,48 m, 1,61 m	1,39 m, 1,53 m	1,39 m, 1,53 m	1,35 m
13	1,83 m	1,78 m	1,78 m	1,78 m
14	1,11 d (6,6)	1,04 d (6,5)	1,04 d (6,5)	0,98 d (6,5)
15	1,09 d (6,6)	1,00 d (6,5)	1,01 d (6,5)	0,96 d (6,5)
16	2,26 br. s	2,19 br. s	2,19 br. s	2,06 d (5,0)
17	2,95 br. s	2,81 br. s	2,81 br. s	3,77 d (5,0)

a: 600 MHz; b: CD_3OD ; c: 600 MHz; d: $\text{CD}_3\text{CN}:\text{D}_2\text{O}$ (8:2); e: $\text{DMSO}-d_6$

Kết quả phân tích xác định các mẫu dương tính (X_4) và âm tính sibutramin (X_5) bằng LC/MS/MS

4 mẫu TPBVSK kí hiệu X_1 , X_2 , X_3 , X_4 được xác định dương tính sibutramin và mẫu X_5 được xác định âm tính sibutramin bằng LC/MS/MS, mẫu lưu tại Viện Kiểm nghiệm ATVSTP Quốc gia. Mẫu được tiến hành phân

tích theo phương pháp đã xây dựng, kết quả cho thấy trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của cả 4 mẫu X_1 , X_2 , X_3 , X_4 đều xuất hiện các pic đặc trưng của SIBU so với phổ của chất chuẩn sibutramin và mẫu X_5 thì không xuất hiện các pic này. Kết quả này hoàn toàn trùng khớp với kết quả phát hiện sibutramin dương tính bằng phương pháp LC-MS/MS (hình 2).



Hình 2. Kết quả so sánh phương pháp $^1\text{H-NMR}$ và LC/MS/MS

Đánh giá độ đặc hiệu của phương pháp

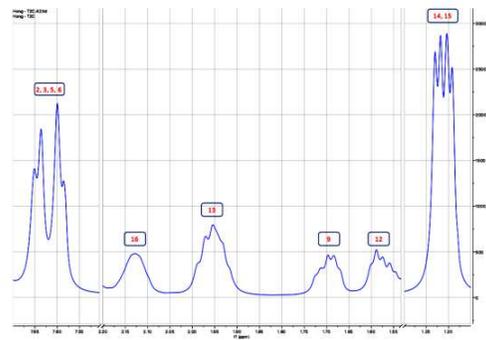
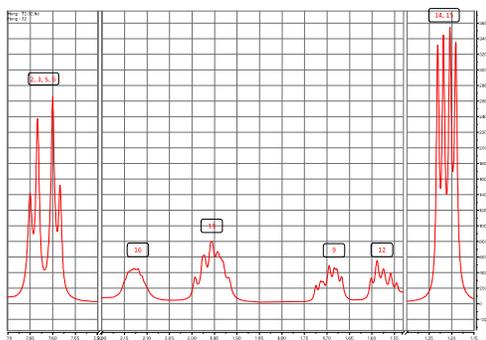
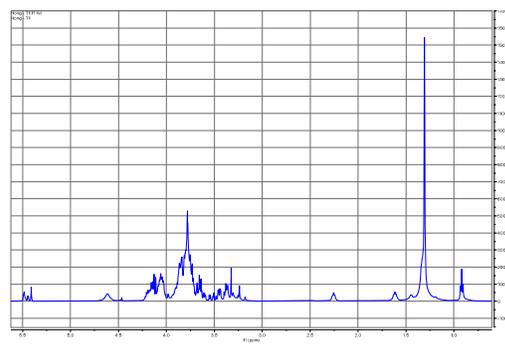
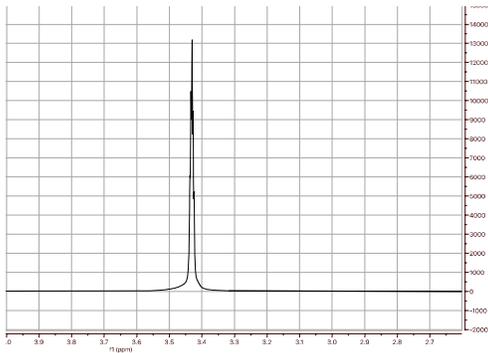
Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của mẫu trắng dung môi chiết xuất MeOH chỉ xuất hiện pic tại vị trí 3,43 ppm tương ứng với pic dung môi chiết xuất MeOH và không xuất hiện pic có độ dịch chuyển hoá học tương đương với các pic đặc trưng của sibutramin chuẩn (bảng 2).

Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của mẫu placebo (mẫu thử X₅) được xác định âm tính bằng LC/MS/MS không xuất hiện các pic có độ dịch chuyển hoá học tương đương với pic đặc trưng

của sibutramin chuẩn (bảng 2).

Mẫu thử (mẫu X₄) được xác định dương tính sibutramin bằng LC/MS/MS xuất hiện các pic có độ dịch chuyển hoá học tương đương với độ dịch chuyển hoá học đặc trưng chất chuẩn sibutramin (bảng 2).

Mẫu thử được thêm 100 μL dung dịch chuẩn SIBU 1 mg/mL, trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của mẫu thử thêm chuẩn có cường độ của các tín hiệu bị xen phủ nhiều hơn so với mẫu thử đặc biệt ở vị trí H2-3-5-6 và H14-15.



Mẫu thử (mẫu X₄)

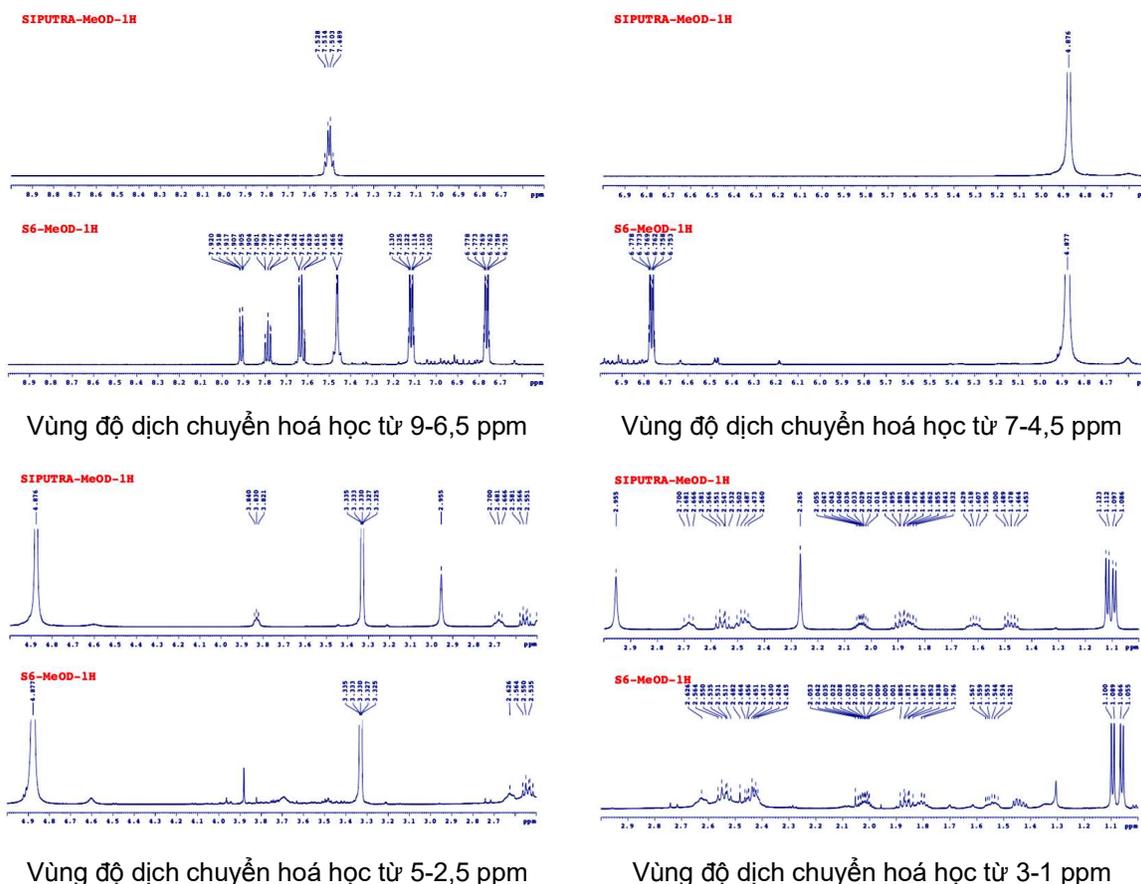
Mẫu thử (X₄) thêm chuẩn

Hình 3. Thẩm định độ đặc hiệu của phương pháp

Phát hiện chất cấm sibutramin và dẫn chất trộn trái phép trong một số TPBVSK giảm cân bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$

Mẫu chuẩn sibutramin và hai mươi mẫu TPBVSK giảm cân được lấy từ thị trường đánh số từ S₁ đến S₂₀ được phân tích theo phương pháp đã xây dựng và đo phổ $^1\text{H-NMR}$. Tiến hành chồng phổ $^1\text{H-NMR}$ của 20 mẫu thử với chất chuẩn sibutramin bằng phần mềm Mestrenova 10.2 hay TopSpin. Kết quả chồng phổ của 20 mẫu thử cho thấy mẫu S₆ và mẫu S₁₃ có những tín hiệu tương ứng với tín hiệu của chất chuẩn sibutramin. Hình 4 biểu diễn kết quả chồng phổ của mẫu thử S₆ tại các vùng có độ dịch dịch hoá học từ 9 đến 6,5 ppm, từ 7 đến 4,5 ppm, từ 5 đến 2,5 ppm và từ 3 đến 1 ppm.

Từ kết quả chồng phổ của mẫu thử S₆ và S₁₃ so với chất chuẩn sibutramin (hình 4) cho thấy trên phổ $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD₃OD) của mẫu thử S₆ và S₁₃ xuất hiện tín hiệu multiplet của các proton thơm có δ_{H} 7,46 (4H, m), tín hiệu doublet của 2 nhóm methyl ở δ_{H} 1,06 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, H-14), 1,09 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, H-15) và các tín hiệu của các proton aliphatic ở δ_{H} 1,48-3,83 ppm tương đương với phổ của chất chuẩn sibutramin (bảng 2), nhưng không xuất hiện tín hiệu singlet của 2 nhóm methyl liên kết với dị tố nitơ ở δ_{H} 2,65 (3H, br. s, H-16), 2,95 (3H, br. s, H-17). Kết quả này được so với các tài liệu đã công bố trước đó [3, 5] cho thấy, chất trộn trái phép vào mẫu S₆ và S₁₃ là N-didesmethylsibutramin hydrochlorid, dẫn chất của sibutramin hydrochlorid, vì sibutramin hydrochlorid đã bị khử 2 nhóm methyl liên kết với dị tố nitơ tại vị trí H-16 và H-17.



Hình 4. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của mẫu S₆ so với phổ $^1\text{H-NMR}$ chất chuẩn sibutramin trong dung môi MeOD

Kết luận

Phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ để phát hiện sibutramin trong mẫu TPBVSK đã lựa chọn dung môi chiết xuất là MeOH, dung môi đo phổ là MeOD và thẩm định độ đặc hiệu dựa trên các mẫu TPBVSK đã được xác định dương tính và âm tính với sibutramin bằng phương pháp **LC/MS/MS** tại Viện Kiểm nghiệm Vệ sinh An toàn Thực phẩm Quốc gia. Áp dụng phương pháp đã xây dựng để phân tích 20 mẫu TPBVSK có tác dụng hỗ trợ giảm cân đang lưu hành trên thị trường phát hiện chất trộn trái phép vào mẫu S_6 và S_{13} là N-didesmethylsibutramin hydrochlorid, dẫn chất của sibutramin hydrochlorid. Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) của mẫu thử S_6 và S_{13} xuất hiện tín hiệu multiplet của các proton thơm có δ_{H} 7,46 (4H, m), tín hiệu doublet của 2 nhóm methyl ở δ_{H} 1,06 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, H-14), 1,09 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, H-15) và các tín hiệu của các proton aliphatic ở δ_{H} 1,48-3,83 ppm tương tự như sibutramin chuẩn, nhưng không xuất hiện tín hiệu hai singlet ở δ_{H} 2,65 (3H, br. s, H-16), 2,95 (3H, br. s, H-17) là do 2 nhóm methyl liên kết với dị tố nitơ đã bị khử^[5]. Nếu phân tích 2 mẫu S_6 và S_{13} bằng **LC/MS/MS** cần phải có chất chuẩn N-didesmethylsibutramin hydrochlorid, trường hợp chỉ phân tích so sánh với chất chuẩn sibutramin có thể mẫu thử sẽ bị âm tính giả, vì khi đo ở chế độ $[\text{M}^+\text{H}]^+$ thì sibutramin hydrochlorid có m/z 280 còn N-didesmethylsibutramin hydrochlorid có m/z là 252^[3]. Kết quả này cho thấy khi xác định các chất trộn trái phép, kĩ thuật **NMR** có thể định danh được cả các dẫn chất (analogue) bị nhà sản xuất trộn trái phép để tránh bị cơ quan chức năng phát hiện, mà phân tích bằng kĩ thuật **LC/MS/MS** khó định tính được vì cần phải so sánh chất đối chiếu dẫn chất này. Vì vậy, phổ cộng hưởng từ hạt nhân (**NMR**) có thể áp dụng để sàng lọc phát hiện nhanh các thuốc tân dược và dẫn chất trộn trái phép vào TPBVSK vì quy trình xử lí mẫu đơn giản, thời gian đo phổ nhanh, độ đặc hiệu cao. Đối với các mẫu thử có nền mẫu không phức tạp và chỉ trộn đơn chất như mẫu S_6 và S_{13} , so sánh các tín hiệu proton có độ dịch chuyển hoá học của chất cần phân tích với chất chuẩn và các tài liệu đã công bố về phổ $^1\text{H-NMR}$. Đối với các mẫu thử có nền mẫu phức tạp hay bị trộn đồng thời các chất khác với sibutramin, cần tiếp tục nghiên cứu phổ **1D-NMR** và **2D-NMR** của mẫu thử và phổ **1D-NMR** và **2D-NMR** các chất chuẩn:

Sibutramin, phenolphthalein, orlistat, lorcaserin, thuốc lợi tiểu nhóm thiazid... đo trong cùng điều kiện dung môi và so sánh bằng phần mềm Mestrenova 10.2 hay TopSpin.

Nghiên cứu này thuộc đề tài cấp trường theo Quyết định số 578/QĐ-DHN ngày 24 tháng 7 năm 2020 của Trường Đại học Dược Hà Nội.

Tài liệu tham khảo

1. D. Csupor K. B., B. Dankó (2013), "Rapid identification of sibutramine in dietary supplements using a stepwise approach", *Pharmazie*, 68, pp. 15-18.
2. Hachem R., Assemat G., Martins N., et al. (2016), "Proton NMR for detection, identification and quantification of adulterants in 160 herbal food supplements marketed for weight loss", *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 124, pp. 34-47.
3. Huang Z., Xiao S., Luo D., et al. (2008), "Simultaneous determination of sibutramine and N-di-desmethylsibutramine in dietary supplements for weight control by HPLC—ESI-MS", *Journal of Chromatographic Science*, 46 (8), pp. 707-711.
4. Kim J. W., Kweon S. J., Park S. K., et al. (2013), "Isolation and identification of a sibutramine analogue adulterated in slimming dietary supplements", *Food Addit. Contam.: Part A: Chem., Ana., Control., Expo. & Risk Assess.*, 30 (7), pp. 1221-1229.
5. Lai K. C., Liu Y. C., Tseng M. C., et al. (2007), "Isolation and identification of a sibutramine analogue in a healthy food for weight loss", *Journal of Food and Drug Analysis*, 15 (1).
6. Vaysse J., Balayssac S., Gilard V., et al. (2010), "Analysis of adulterated herbal medicines and dietary supplements marketed for weight loss by DOSY $^1\text{H-NMR}$ ", *Food Addit. Contam.: Part A: Chem., Ana., Control., Expo. & Risk Assess.*, 27 (7), pp. 903-916.
7. Yun J., Shin K. J., Choi J., et al. (2018), "Isolation and structural characterization of a novel sibutramine analogue, chlorosipentramine, in a slimming dietary supplement, by using HPLC-PDA, LC-Q-TOF/MS, FT-IR, and NMR", *Forensic Sci. Int.*, 286, pp. 199-207.
8. Aceves-Hernández J. M., Vázquez I. N., Hinojosa-Torres J., et al. (2013), "Sibutramine characterization and solubility, a theoretical study", *Journal of Molecular Structure*, 1038, pp. 163-169.