

DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-1-97-101
УДК 615.21

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИБУТРАМИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ И БАД К ПИЩЕ АНОРЕКСИГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ (ОБЗОР)

А. М. Суханова^{1*}, И. Б. Перова², Г. М. Родионова¹, К. И. Эллер², В. И. Гегечкори¹

1 – ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8
2 – ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», 109240, Россия, г. Москва, Устьинский пр-д, 2/14

*Контактное лицо: Суханова Анна. E-mail: annamsukhanova@gmail.com

Статья получена: 21.11.2018. Статья принята к печати: 19.12.2018

Резюме

Введение. На сегодняшний день наиболее эффективным из существующих на фармацевтическом рынке анорексигенных препаратов является сибутрамин. По химической структуре сибутрамин имеет сходство с амфетамином. Активные метаболиты сибутрамина, образованные в процессе его метаболизма, обладают наибольшей фармакологической активностью по сравнению с исходным веществом, поэтому препарат может быть токсичным для организма человека. Сибутрамин применяют при комплексном лечении ожирения, при коррективке лишней массы тела при сахарном диабете II типа, а также применяют при синдроме поликистозных яичников. Препарат обладает множеством серьезных нежелательных побочных эффектов, таких как повышение систолического и/или диастолического давления и частоты сердечных сокращений; головные боли, бессонница, расстройство желудочно-кишечного тракта и может вызвать летальный исход. В связи с наличием широкого спектра серьезных побочных эффектов сибутрамин был запрещен во многих странах мира.

Текст. Цель статьи – описание лекарственного препарата сибутрамина, его статус на фармацевтическом рынке Российской Федерации и других странах мира, обзор возможных методов определения сибутрамина в БАД к пище.

Заключение. В последнее время все чаще появляется информация о недекларируемом добавлении сибутрамина в состав анорексигенных БАД (биологически активная добавка) к пище для повышения их эффективности. Поэтому необходимо разработать методики определения сибутрамина в БАД к пище анорексигенного действия. В связи с этим проведен анализ методов, применяемых для идентификации и количественного определения сибутрамина. Как правило, спектральные методы используются для определения подлинности субстанции сибутрамина. Наиболее распространенным и эффективным методом определения подлинности, так и количественного анализа сибутрамина, является метод ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) с использованием масс-спектрометрического и диодноматричного детекторами (ДМД). На данный момент разрабатывается методика определения сибутрамина в составе лекарственных препаратов и БАД к пище анорексигенного действия, что внесет вклад в развитие фармации.

Ключевые слова: сибутрамин, лекарственные препараты анорексигенного действия, БАД к пище, фальсификация, методы.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Для цитирования: Суханова А. М., Перова И. Б., Родионова Г. М., Эллер К. И., Гегечкори В. И. Использование сибутрамина в лекарственных препаратах и БАД к пище анорексигенного действия. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2019; 8(1): 97–101.

USE OF SIBUTRAMIN IN PHARMACEUTICAL DRUGS AND ANOREXIC DIETARY SUPPLEMENTS (REVIEW)

А. М. Sukhanova¹, I. B. Perova², G. M. Rodionova¹, K. I. Eller², V. I. Gegechkori¹

1 – I. M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskij University), 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia
2 – Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 2/14, Ustyinsky passage, Moscow, 109240, Russia

*Corresponding author: Anna M. Sukhanova. E-mail: annamsukhanova@gmail.com

Received: 21.11.2018. Accepted: 19.12.2018

Abstract

Background. The most effective anorexic drugs on the pharmaceutical market are sibutramine. According to the standard scheme, sibutramine is similar to amphetamine. The active metabolites of sibutramine, formed in the process of its metabolism, have high pharmacological activity compared with the original substances, so the drug may be toxic to the body. Sibutramine is used in the complex treatment of obesity, when adjusting excess body weight in type II diabetes, and also used in polycystic ovary syndrome. The drug has many serious undesirable side effects, such as an increase in systolic and / or diastolic pressure and heart rate; headaches, insomnia, disorders of the gastrointestinal tract and can cause death. In many countries of the world a wide range of serious side effects has been banned.

Text. A description of the drug sibutramine, its status on the pharmaceutical market of the Russian Federation and other countries of the world, an overview of possible methods for determining sibutramine in food supplements.

Conclusion. Recently, information about the undeclared addition of sibutramine to the anorexigenic dietary supplement (dietary supplement) to increase their effectiveness has increasingly appeared. Therefore, it is necessary to develop methods for determining sibutramine in anorexic dietary supplements. In this regard, an analysis of the methods used for the quantitative determination of sibutramine. As a rule, spectral methods are used to determine the authenticity of a sibutramine substance. The most common and effective method for determining authenticity and quantitative analysis of sibutramine is the HPLC (high performance liquid chromatography) method using mass spectrometric and diode array detectors (DAD). At the moment, a method for determining sibutramine in the composition of multicomponent drugs and dietary supplements to food of anorexigenic action is being developed, which will contribute to the development of pharmacy.

Keywords: sibutramine, anorexic drugs, dietary supplements, adulteration, methods.

Conflict of interest: no conflict of interest.

For citation: Sukhanova A. M., Perova I. B., Rodionova G. M., Eller K. I., Gegechkori V. I. Use of sibutramin in pharmaceutical drugs and anorexic dietary supplements. *Drug development & registration.* 2019; 8(1): 97–101.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день сибутрамин является высокоэффективным анорексигенным лекарственным препаратом, который применяется при различных заболеваниях, в частности, при лечении ожирения.

По химическому строению сибутрамин – (±)-1-(4-хлорфенил)-N,N-диметил-альфа-(2-метилпропил)циклобутанметанамин (в виде гидрохлорида), имеет структурное сходство с амфетамином (рисунок 1). Это кристаллический порошок от белого до

кремового цвета. Растворимость в воде: 2,9 мг/мл при pH 5,2. Коэффициент распределения (октанол/вода): 30,9 (pH 5,0). Молярная масса сибутрамина составляет 279,85 г/моль, сибутрамина гидрохлорида моногидрата – 334,33 г/моль.

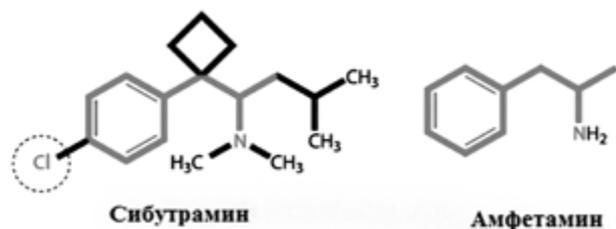


Рисунок 1. Сибутрамин и амфетамин
Figure 1. Sibutramine and amphetamine

СИБУТРАМИН КАК ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

В 1995 году было отмечено, что среди других его фармакологических эффектов преобладает значительное снижение веса. В связи с этим в 1997 году Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) одобрило его как препарат при комплексном лечении ожирения.

В лекарственных препаратах сибутрамин выпускается в виде капсул как однокомпонентный препарат: Меридиа® (Эбботт ГмБХ, Германия), Голдлайн® (Ranbaxy, Индия), Слимия® (Torrent, Индия), «Линдакса» (Zentiva, Чехия), а также в составе многокомпонентных лекарственных средств: «Редуксин» (ООО «Озон», Россия), Голдлайн® плюс, (ООО «Изварино Фарма», Россия) в дозировке 10 и 15 мг.

Впервые сибутрамин был синтезирован и исследован Abbott Laboratories в 1987 году в качестве антидепрессанта. В силу наблюдаемых фармакологических эффектов на сегодняшний день сибутрамин относится к препаратам для похудения. Согласно существующей классификации препаратов, понижающих аппетит, сибутрамин относится к анорексигенным средствам, стимулирующим ЦНС [1, 2].

Механизм действия препарата связан с ингибированием обратного нейронального захвата норадреналина, серотонина и дофамина. Вследствие чего снижается масса тела в связи с подавлением аппетита на уровне ЦНС [3, 4]. Также в сыворотке крови понижается концентрация мочевой кислоты, липидов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, увеличивается термогенез [2].

Сибутрамин применяют не только при лечении алиментарного ожирения, но и при коррективке избыточной массы тела, обусловленной дислипотеинемией или сахарным диабетом II типа. Также выяв-

лено влияние препарата на репродуктивную функцию при синдроме поликистозных яичников. [5–7].

Наряду с высокой эффективностью сибутрамин обладает множеством нежелательных побочных эффектов: повышение систолического и/или диастолического давления и частоты сердечных сокращений; головные боли, сухость во рту, бессонница, расстройства желудочно-кишечного тракта, угнетение активности симпатической нервной системы, а также возможно появление судорог и острого психоза, которые могут привести к летальному исходу [8, 9]. Также сибутрамин может вызывать явление тахифилаксии, при длительном приеме его эффективность снижается, то есть возникает устойчивость к дальнейшему приему лекарственного средства [8].

В настоящее время отпуск и применение сибутрамина ограничены во многих странах мира. В Российской Федерации препарат входит в Перечень сильнодействующих и ядовитых веществ, незаконное распространение которых попадает под действие статьи 234 УК РФ (незаконный оборот сильнодействующих или ядовитых веществ в целях сбыта) [10, 11].

В силу того, что сибутрамин обладает серьезными побочными эффектами, препарат был включен с 2006 года в запрещенный список Всемирного антидопингового агентства (WADA) и отнесен к субстанциям, запрещенным во время соревнований, то есть относится к категории «особых субстанций», разделу S6 – стимуляторы [12, 13].

Следует обращать внимание на отсутствие сибутрамина в спортивном питании, чтобы уменьшить частоту возникновения случаев допинговых скандалов у российских спортсменов.

В организме сибутрамин подвергается метаболизму с образованием активных метаболитов M1 – десметилсибутрамин и M2 – дидесметилсибутрамин (рисунок 2). Они обладают еще большей активностью захвата нейромедиаторов и более длительным временем полувыведения. $T_{1/2}$ сибутрамина – 1,1 ч, десметилсибутрамина – 14 ч, дидесметилсибутрамина – 16 ч [9]. При такой системе метаболизма ферменты печени находятся в недостатке, чтобы провести дальнейшую конъюгацию, поэтому метаболиты сибутрамина представляются токсичными, что может способствовать возникновению острых отравлений, летальному исходу.

В соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации (РФ) от 29 декабря 2007 г. № 964 г. Москва «Об утверждении списков сильнодействующих и ядовитых веществ для целей статьи 234 и других статей Уголовного кодекса Российской Федерации, а также крупного размера сильнодействующих веществ для целей статьи 234 Уголовного кодекса Российской Федерации» сибутрамин, а также его структурные аналоги, обладающие схожим психоактивным действием, относятся к данному списку.

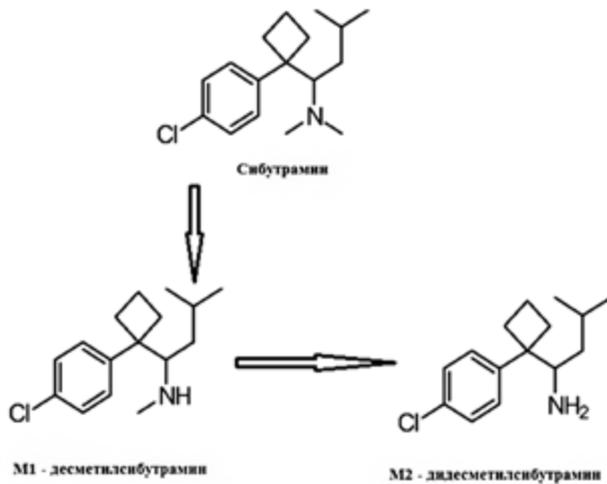


Рисунок 2. Метаболиты сибутрамина

Figure 2. Sibutramine Metabolites

В 2010 году в США FDA отозвало сибутрамин с фармацевтического рынка, основываясь на данных проведенного исследования SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Morbidity/Mortality Outcomes Study in Overweight or Obese Subjects at Risk of a Cardiovascular Event), которое выявило связь между снижением массы тела при долгосрочном лечении ожирения сибутрамином и тяжелыми осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы: стенокардией, инсультом, инфарктом миокарда [14].

В Китае производство и продажа сибутрамина запрещены, в Индии, Новой Зеландии и во всех странах *Европейского Союза* под запретом только продажа.

СИБУТРАМИН В СОСТАВЕ БАД К ПИЩЕ

В этой связи приобретает особую актуальность его недеклалируемое применение в составе анорексигенных БАД к пище, которые отпускаются без рецепта и содержат комплекс растительных компонентов, предположительно способствующих похудению. При этом в ряде случаев эффективность подобных БАД к пище связано в основном с недеклалируемым добавлением в них субстанции сибутрамина [15–17].

Основными растительными компонентами БАД к пище с заявленным анорексигенным действием являются экстракты папайи, айвы, лимона, спирулины, порошок экстракт зеленого чая, экстракт боярышника, цветки хризантемы, листья периллы, семена кассии тора, цветки эльшотии ресничатой, люцерна, гриб пория кокосовидная, орехи колы, семена гуараны, вытяжка плодов камбоджийской гарцинии, пажитник.

На территории Российской Федерации действует технический регламент Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/2011). БАД

к пище должны отвечать установленным требованиям нормативной документации.

В странах Евросоюза основным документом, регламентирующим продажу БАД, является Директива Европейского парламента 2002/46/ЕС от 10 июня 2002 г. «О единых законах о биологически активных добавках в странах-участницах ЕС» (2002 г.): «Биологически активные добавки – это пищевые продукты, назначением которых является дополнение нормального рациона питания и которые представляют собой концентрированные источники питательных веществ и других субстанций с питательным или физиологическим действием, отдельно или в сочетаниях» [18].

Разработанные в РФ методики качественного и количественного определения сибутрамина до настоящего времени не получили статус методики выполнения измерений (МВИ) и/или не утверждены, например, в качестве методических указаний (МУК) Роспотребнадзора [19, 20].

Подлинность субстанции сибутрамина оценивают спектральными методами: УФ – спектрофотометрией и ИК – спектрометрией [21]. Для количественного определения сибутрамина в субстанции, капсулах, биожидкостях, БАД к пище используют методики с предварительным разделением – обращенно – фазовую высокоэффективную жидкостную хроматографию (ОФ ВЭЖХ) с диодноматричным детектором, а также масс – спектрометрическими детекторами высокого и/или низкого разрешения. В связи с высокой полярностью и низкой летучестью сибутрамина реже применяется метод газовой хроматографии с пламенно-ионизационным и масс – селективными детекторами [20, 22–25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сибутрамин является высокоэффективным анорексигенным лекарственным препаратом, но обладает различными серьезными побочными эффектами. Сибутрамин относится к рецептурным препаратам, так как входит в Перечень сильнодействующих и ядовитых веществ. В последнее время описаны случаи недеклалируемого добавления сибутрамина в БАД к пище с заявленным анорексигенным действием [15–17]. Для выявления и предотвращения случаев фальсификации необходимо разработать методики определения сибутрамина в многокомпонентных лекарственных препаратах и БАД к пище анорексигенного действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляутдин Р. Н. Фармакология: учебник. – 5-е издание, переработанное и дополненное. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2016: 1104.
2. Харкевич Д. А. Фармакология: учебник. – 11-е издание, переработанное, дополненное и исправленное. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2015. 736.

- Araújo J., Martel F. Sibutramine effects on central mechanisms regulating energy homeostasis. *Current Neuropharmacology*. 2012; 10: 49–52. DOI: 10.2174/157015912799362788.
- Schoor C., Oberholzer H., Bester M. Rooy M. The effect of sibutramine, a serotonin – norepinephrine reuptake inhibitor, on platelets and fibrin networks of male Sprague – dawley rats: A descriptive study. *Ultrastructural pathology*. 2014; 38: 1–7.
- Калинченко С. Ю., Ворслов Л. О., Тюзиков И. А., Тишова Ю. А. Влияние ожирения и инсулинорезистентности на репродуктивное здоровье женщин. *Медицинский совет*. 2015; 4: 82–87.
- Регистр лекарственных средств России. Available at: <https://www.rlsnet.ru/>
- Padwal S., Ehud U., Gareth W. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care*. 2003; 26(1): 125–131.
- Далантаева Н. С., Пигарова Е. А., Дзеранова Л. К. Центральные механизмы, регулирующие энергетический обмен, и сибутрамин. Ожирение и метаболизм. 2012; 3: 33–36.
- Романцова Т. И. Сибутрамин: Эффективность и безопасность применения в рутинной клинической практике. *Ожирение и метаболизм*. 2015; 3: 18–24.
- Винокуров В. Н., Чугаев В. В. Квалификация сбыта лекарственных средств, содержащих сибутрамин, через розничную аптечную сеть без рецепта. *Актуальные проблемы профилактики наркомании и противодействия правонарушениям в сфере легального и нелегального оборота наркотиков: материалы XV международной научно-практической конференции*. 2012; 2: 78–82.
- Стерн К. И., Машченко П. С., Малкова Т. Л. Правовые аспекты производства биологически активных добавок для похудения, содержащих растительные компоненты. *Медицинская экспертиза и право*. 2014; 1: 3–8.
- The 2006 Prohibited List World Anti-Doping Code/World Anti-Doping Agency. (WADA). Canada. Government Printing Office: Montreal, Quebec, 2005. Available at: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA_Prohibited_List_2006_EN.pdf.
- The 2018 Prohibited List World Anti-Doping Code/World Anti-Doping Agency. (WADA). Canada. Government Printing Office: Montreal, Quebec, 2017. Available at: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/prohibited_list_2018_en.pdf.
- Ершова Е. В., Кошмилова К. А., Галиева М. О. Сибутрамин: мифы и реальность. *Ожирение и метаболизм*. 2014; 4: 12–17.
- Денисова М. Н., Семочкина С. А., Еганов А. А., Кардонский Д. А., Коваленко А. Е., Симонов Е. А., Сорокин В. И., Моргункова Ю. М., Кузовлев В. Ю. Современные проблемы правового регулирования оборота биологически активных добавок к пище, содержащих психоактивные и контролируемые вещества. *Северо-восточный научный журнал*. 2012; 1: 5–9.
- Корчагина К. А., Туровская В. А. Эффективная профилактика распространения на территории России БАДов, содержащих в своем составе сильнодействующее вещество сибутрамин, как способ обеспечения защиты прав потребителей на безопасность товара и на полную, достоверную информацию о нем. *Наркоконтроль*. 2016; 2: 34–38.
- Rocha T., Amaral J. S, Beatriz M. P. P. Oliveira. Adulteration of Dietary Supplements by the Illegal Addition of Synthetic Drugs: A Review // *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2016; 15; 43–62. DOI: 10.1111/1541-4337.12173.
- DIRECTIVE 2002/46/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements (Text with EEA relevance). 2002. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002L0046&rid=3>.
- Гайдукова Е. А., Сарычев И. И., Сыромятников С. В. Криминалистическое исследование препаратов, содержащих сибутрамин // *Судебная экспертиза*. 2008; 4: 61–67.
- Стерн К. И., Малкова Т. Л. Разработка и валидация методики количественного определения производных сибутрамина в биологически активных добавках. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2016; 5: 39–43.
- Chennaiah M., Veeraiah T., Kumar T., Venkateshwarlu G. Extractive spectrophotometric methods for determination of terbinafine hydrochloride in pharmaceutical formulation using some acidic triphenylmethane dyes. *International Journal of Chemical Sciences*. 2011; 9: 1451–1462.
- Chorilli M., Bonfilio R., Chicarella R. da S. et al. Development and validation of an analytical method by RP-HPLC for quantification of sibutramine hydrochloride in pharmaceutical capsules. *Analytical Methods*. 2011; 3: 985–990. DOI: 10.1039/c0ay00598c.
- 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: 707–711. DOI: 10.1093/chromsci/46.8.707.
- Kilicarslan G., Imamoglu E., Kucuk A., Ozdemir A. UV spectrophotometric, derivative spectrophotometric and RP-HPLC-DAD determination of sibutramine. *Reviews in Analytical Chemistry*. 2011; 29: 169–196. DOI: 10.1515/REVAC.2010.29.3-4.169.
- Maluf D. F., Farago P. V., Barreira S. M. V., Pedrosa C. F., Pontarolo R. Validation of an Analytical Method for Determination of Sibutramine Hydrochloride Monohydrate in Capsules by Uv-Vis Spectrophotometry. *Latin American Journal of Pharmacy*. 2007; 26: 909–912.

REFERENCES

- Alyautdin R. N. Pharmacology: a textbook. – 5th edition, revised and enlarged. M.: GEOTAR – media, 2016; 1104 p. (In Russ.).
- [Harkevich D. A. Pharmacology: a textbook. – 11th edition, revised, enlarged and revised. M.: GEOTAR – Media, 2015. 736 (In Russ.).
- Araújo J., Martel F. Sibutramine effects on central mechanisms regulating energy homeostasis. *Current Neuropharmacology*. 2012; 10: 49–52. DOI: 10.2174/157015912799362788.
- Schoor C., Oberholzer H., Bester M. Rooy M. The effect of sibutramine, a serotonin – norepinephrine reuptake inhibitor, on platelets and fibrin networks of male Sprague – dawley rats: A descriptive study. *Ultrastructural pathology*. 2014; 38: 1–7.
- Kalinchenko S Yu., Vorslov L. O, Tyuzikov I. A, Tishova Yu. A. Impact of obesity and insulin resistance on women's reproductive health. *Medical advice*. 2015; 4: 82–87. (In Russ.).
- Russiat register of medicines]. Available at: <https://www.rlsnet.ru/> (in Russ.).
- Padwal S., Ehud U., Gareth W. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care*. 2003; 26(1): 125–131.
- Dalantaeva N. S., Pigarova E. A., Dzeranova L. K. Central mechanisms regulating energy metabolism and sibutramine. *Obesity and metabolism*. 2012; 3: 33–36 (In Russ.).
- Romantsova T. I. Sibutramine: Efficacy and safety of use in routine clinical practice. *Obesity and metabolism*. 2015; 3: 18–24. (In Russ.).
- Vinokurov V. N., Chugayev V. V. Qualification of the sale of drugs containing sibutramine through a retail pharmacy chain without a prescription. *Actual problems of drug abuse prevention and countering offenses in the sphere of legal and illegal drug trafficking: materials of the XV international scientific-practical conference*. 2012; 2: 78–82 (In Russ.).
- Stern K. I., Mashchenko P. S., Malkova T. L. Legal aspects of the production of dietary supplements for weight loss, containing herbal ingredients. *Medical expertise and law*. 2014; 1: 3–8 (In Russ.).
- The 2006 Prohibited List World Anti-Doping Code/World Anti-Doping Agency. (WADA). Canada. Government Printing Office: Montreal, Quebec, 2005. Available at: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA_Prohibited_List_2006_EN.pdf.

13. The 2018 Prohibited List World Anti-Doping Code/World Anti-Doping Agency. (WADA). Canada. Government Printing Office: Montreal, Quebec, 2017. Available at: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/prohibited_list_2018_en.pdf.
14. Ershova E. V., Koshmilova K. A., Galiyeva M. O. Sibutramine: myths and reality. *Obesity and metabolism*. 2014; 4: 12–17 (In Russ.).
15. Denisova M. N., Semochkina S. A., Eganov A. A., Kardonsky D. A., Kovalenko A. E., Simonov E. A., Sorokin V. I., Morgunkova Yu. M., Kuzovlev V. Yu. Modern problems of legal regulation of the circulation of dietary supplements containing psychoactive and controlled substances. *Northeastern Scientific Journal*. 2012; 1: 5–9 (In Russ.).
16. Korchagina K. A., Turovskaya V. A. Effective prevention of the spread in Russia of dietary supplements containing a potent substance sibutramine as a way of ensuring the protection of consumers' rights to the safety of a product and to complete, reliable information about it. *Narcocontrol* 2016; 2: 34–38 (In Russ.).
17. Rocha T., Amaral J. S., Beatriz M. P. P. Oliveira. Adulteration of Dietary Supplements by the Illegal Addition of Synthetic Drugs: A Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2016; 15: 43–62. DOI: 10.1111/1541-4337.12173.
18. DIRECTIVE 2002/46/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements (Text with EEA relevance). 2002. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002L0046&rid=3>.
19. Gaidukova E. A., Sarychev I. I., Syromyatnikov S. V. Forensic study of drugs, receive sibutramine. *Forensic examination*. 2008; 4: 61–67 (In Russ.).
20. Stern K. I., Malkova T. L. Development and validation of methods for the quantitative determination of sibutramine derivatives in dietary supplements. *Forensic-medical examination*. 2016; 5: 39–43. (In Russ.).
21. Chennaiah M., Veeraiah T., Kumar T., Venkateshwarlu G. Extractive spectrophotometric methods for determination of terbinafine hydrochloride in pharmaceutical formulation using some acidic triphenylmethane dyes. *International Journal of Chemical Sciences*. 2011; 9: 1451–1462.
22. Chorilli M., Bonfilio R., Chicarelli R. da S. et al. Development and validation of an analytical method by RP-HPLC for quantification of sibutramine hydrochloride in pharmaceutical capsules. *Analytical Methods*. 2011; 3: 985–990. DOI: 10.1039/c0ay00598c.
23. 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: 707–711. DOI: 10.1093/chromsci/46.8.707.
24. Kilicarslan G., Imamoglu E., Kucuk A., Ozdemir A. UV spectrophotometric, derivative spectrophotometric and RP-HPLC-DAD determination of sibutramine. *Reviews in Analytical Chemistry*. 2011; 29: 169–196. DOI: 10.1515/REVAC.2010.29.3-4.169.
25. Maluf D. F., Farago P. V., Barreira S. M. V., Pedroso C. F., Pontarolo R. Validation of an Analytical Method for Determination of Sibutramine Hydrochloride Monohydrate in Capsules by Uv-Vis Spectrophotometry. *Latin American Journal of Pharmacy*. 2007; 26: 909–912.