ЖУРНАЛ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2020, том 75, № 8, с. 743–749

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 543.253:541.128.13

ПОРЦИОННО-ИНЖЕКЦИОННОЕ АМПЕРОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОФЕИНА И ТЕОФИЛЛИНА НА ЭЛЕКТРОДЕ, МОДИФИЦИРОВАННОМ УГЛЕРОДНЫМИ НАНОТРУБКАМИ И ОКСИДАМИ РУТЕНИЯ

© 2020 г.
Л. Г. Шайдарова[a], И. А. Челнокова[a], М. А. Ильина[a], *, Г. Ф. Махмутова[a], Ф. Ф. Ахматханова[a], Г. К. Будников[a]

[a] *Казанский федеральный университет, Химический институт им. А.М. Бутлерова ул. Кремлевская, 18, Казань, 420008 Россия*

**e-mail: marina_ilina16@mail.ru*

Поступила в редакцию 18.10.2019 г.
После доработки 10.01.2020 г.
Принята к публикации 17.02.2020 г.

Разработан способ порционно-инжекционного амперометрического определения кофеина и теофиллина на планарном электроде, модифицированном композитом на основе оксидов рутения и функционализированных одностенных углеродных нанотрубок. Изучено влияние параметров порционно-инжекционной системы на величину регистрируемых сигналов, выбраны оптимальные условия детектирования. Зависимость аналитического сигнала от концентрации рассматриваемых соединений в логарифмических координатах линейна в интервале от 5×10^{-9} до 5×10^{-3} М. Показана возможность одновременного порционно-инжекционного амперометрического определения кофеина и теофиллина на модифицированном двойном планарном электроде. Предложенный способ определения кофеина и теофиллина апробирован при анализе лекарственных средств.

Ключевые слова: химически модифицированные электроды, электроокисление, кофеин, теофиллин, порционно-инжекционный анализ, планарный электрод.

DOI: 10.31857/S0044450220080149

Среди гетероциклических азотсодержащих веществ, проявляющих значительную биологическую активность, широко известны пуриновые алкалоиды, представляющие собой небольшую группу метилзамещенных ксантина. К пуриновым алкалоидам относят кофеин (**КФ**), теофиллин (**ТФ**) и теобромин. Природные соединения этого класса встречаются главным образом в продуктах растительного происхождения и входят в состав лекарственных средств. Диапазоны терапевтической и токсической концентраций пуриновых алкалоидов близки, поэтому необходим тщательный контроль содержания этих веществ в различных объектах, в том числе и в лекарственных препаратах [1, 2]. Наличие на фармацевтическом рынке фальсифицированной продукции также увеличивает потребность в быстрых и надежных средствах идентификации и оценки содержания действующих веществ в лекарственных средствах.

Известные методы количественного определения КФ и ТФ – спектрометрические [3–6], хроматографические [7–10] и капиллярный электрофорез [11–14] – имеют некоторые ограничения, обусловленные длительностью пробоподготовки и анализа, сложностью выполнения, высокой стоимостью. Другой вариант – применение для определения биологически активных веществ вольтамперометрии с химически модифицированными электродами (**ХМЭ**), характеризующейся высокой чувствительностью, воспроизводимостью, простотой, экспрессностью и невысокой стоимостью оборудования.

Ранее установлено, что смешановалентные оксиды рутения обладают каталитической активностью по отношению к ксантину и его метилированному производному – КФ [15, 16]. Представляло интерес изучить электрохимическое поведение на этом модифицированном электроде другого производного ксантина – ТФ. Для повышения каталитической активности металлов часто применяют их иммобилизацию на поверхность углеродных нанотрубок [17]. Известно, что высокая чувствительность ХМЭ на основе углеродных нанотрубок объясняется большой эффективной площадью их поверхности и способностью ускорять электрохимические реакции с низкой скоростью переноса электронов [18, 19].

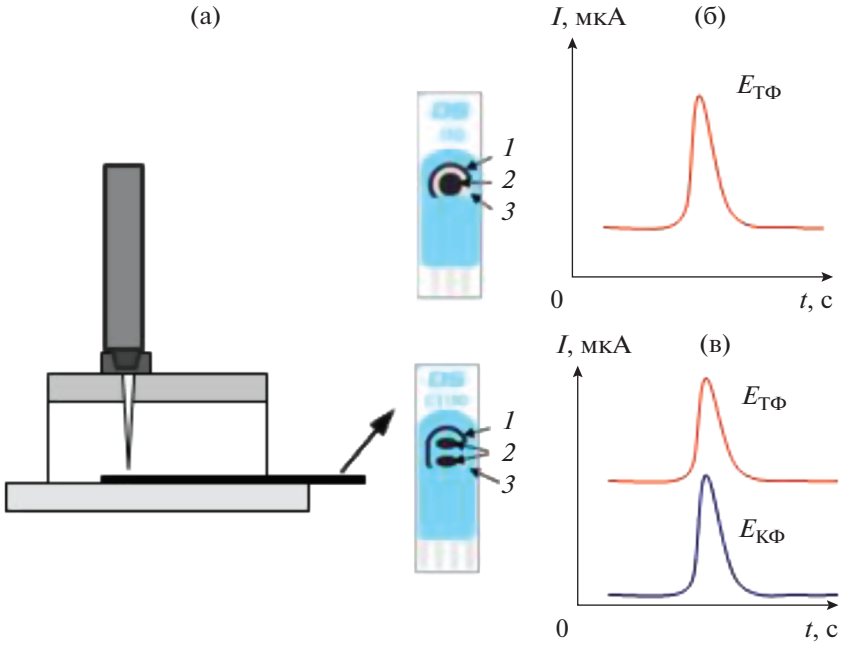

Рис. 1. Схема ячейки типа отражающей стенки для порционно-инжекционного амперометрического анализа с планарным электродом: *1* – электрод сравнения, *2* – рабочий электрод, *3* – вспомогательный электрод (а); регистрируемые сигналы на планарном электроде с одним рабочим (б) и двумя рабочими электродами (в).

Измерения в проточном режиме позволяют автоматизировать процесс и повысить производительность, что нашло применение в анализе объектов окружающей среды и биомедицины [20–22]. Одним из вариантов анализа в потоке является система порционно-инжекционного анализа (**ПрИА**).

В настоящей работе сопоставлена электрокаталитическая активность оксидов рутения (RuO_x), электроосажденных на планарном электроде (**ПЭ**), немодифицированном и модифицированном функционализированными карбоксильными и карбонильными группами одностенными углеродными нанотрубками (**ФОНТ**), при окислении КФ и ТФ. Каталитический отклик разработанного ХМЭ использован для амперометрического детектирования этих соединений в условиях ПрИА.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Циклические вольтамперограммы регистрировали с помощью бипотенциостата DropSens µSTAT400 (Испания) на ПЭ фирмы “DropSens” (Испания), содержащем один или два рабочих электрода (рис. 1). Рабочие и вспомогательный электроды были изготовлены из углеродной пасты, электрод сравнения – из серебряной пасты. Циклические вольтамперограммы регистрировали при скорости развертки потенциала 20 мВ/с.

Поверхность ПЭ модифицировали оксидами рутения методом потенциодинамического электролиза из раствора $RuCl_3$ х. ч. фирмы “Aldrich” в диапазоне потенциалов от –0.3 до 1.0 В в течение 20 циклов. ФОНТ на электрод наносили из суспензии функционализированных карбоксильными и карбонильными группами одностенных углеродных нанотрубок фирмы “Aldrich” в хитозане с последующим испарением растворителя на воздухе. Электрод модифицировали композитом на основе RuO_x и ФОНТ (**RuO_x–ФОНТ**) в два этапа: сначала капельным путем наносили суспензию с ФОНТ и затем проводили электроосаждение RuO_x.

Для проведения ПрИА использовали ячейку типа отражающей стенки с ПЭ, схема которой представлена на рис. 1. Инжекцию пробы осуществляли непосредственно на поверхность планарного электрода, погруженного в раствор фонового электролита, с помощью электронной микропипетки Rainin E4 XLS (METTLER TOLEDO, США).

Растворы КФ и ТФ готовили растворением их точных навесок х. ч. фирмы “Aldrich” в растворе фонового электролита. Серии растворов меньших концентраций готовили разбавлением исходных растворов непосредственно перед измерениями. Растворы лекарственных средств готовили также растворением их точных навесок в растворе фонового электролита. В качестве фонового электролита использовали 0.1 М H_2SO_4.

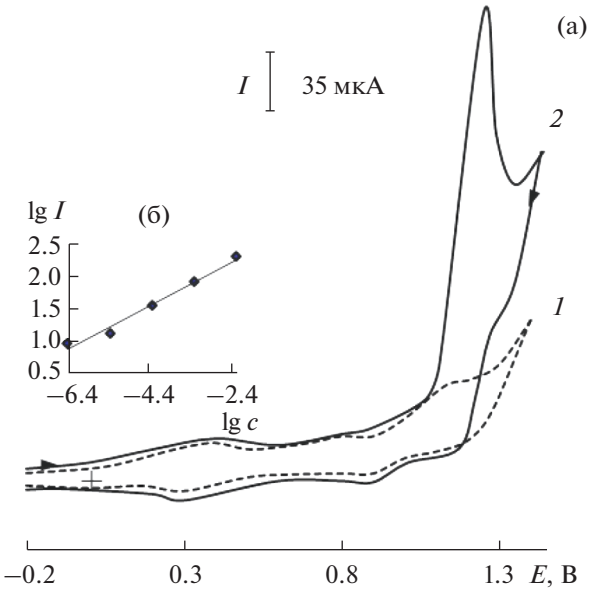

Рис. 2. Циклические вольтамперограммы на электроде RuO_x–ФОНТ–ПЭ в отсутствие (*1*) и в присутствии (*2*) 5×10^{-3} М теофиллина на фоне 0.1 М H_2SO_4, скорость изменения потенциала 20 мВ/с (а). Зависимость тока при *E* 1.27 В от концентрации теофиллина (б).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В кислой среде окисление рассматриваемых соединений на углеродных электродах происходит необратимо и при высоких анодных потенциалах. Зависимость величины тока регистрируемых сигналов от концентрации соединений линейна в узком интервале: 5×10^{-5}–1×10^{-3} М для КФ и 5×10^{-4}–1×10^{-3} М для ТФ соответственно.

Электроокисление КФ и ТФ можно представить следующей схемой [23, 24]:

Таблица 1. Вольт-амперные характеристики окисления органических соединений ($c = 5 \times 10^{-3}$ М) на фоне 0.1 М H_2SO_4

Субстрат	Электрод	$E_{кат}$, В	$I_{кат}$, мкА	$I_{кат}/I_{мод}$
Кофеин	ПЭ	1.43	140.3	–
	ФОНТ–ПЭ	1.40	193.3	4.6
	RuO_x–ПЭ	1.40	204.0	4.6
	RuO_x–ФОНТ–ПЭ	1.42	205.0	9.7
Теофиллин	ПЭ	1.35	52.5	–
	ФОНТ–ПЭ	1.23	224.0	5.0
	RuO_x–ПЭ	1.27	239.5	6.0
	RuO_x–ФОНТ–ПЭ	1.27	204.7	9.7

Примечание: $E_{кат}$, $I_{кат}$ – потенциал и ток окисления субстрата на ХМЭ; $I_{мод}$ – ток окисления модификатора.

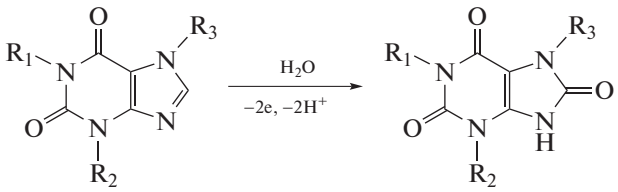

Схема 1. Окисление кофеина (R_1, R_2, $R_3 = CH_3$); теофиллина (R_1, $R_2 = CH_3$; $R_3 = H$).

Для разработки способа определения рассматриваемых соединений в широком интервале концентраций исследовали каталитические свойства иммобилизованных оксидов рутения, ФОНТ и композита на их основе по отношению к КФ и ТФ.

Электрохимическое поведение RuO_x на углеродных электродах изучено ранее в работах [15, 16]. Установлено, что оксиды RuO_x, электроосажденные на поверхности ПЭ и ФОНТ, проявляют каталитическую активность при окислении КФ и ТФ, что проявляется в уменьшении потенциала окисления субстрата и увеличении тока окисления модификатора в присутствии субстрата [25, 26]. В качестве примера на рис. 2а приведена вольтамперограмма окисления ТФ на композитном электроде на основе RuO_x и ФОНТ. На анодной ветви при потенциалах окисления модификатора наблюдается один пик (рис. 2а), высота которого зависит от концентрации ТФ (рис. 2б). По сравнению с ПЭ на ХМЭ наблюдается увеличение тока окисления субстрата в 4 раза и уменьшение потенциала пика его окисления на 80 мВ.

Для выяснения характера электрохимического процесса окисления рассматриваемых соединений рассчитали значения коэффициента Семерано [27]. Полученные данные позволяют отнести процесс электроокисления ТФ к диффузионному ($\Delta \lg I/\Delta \lg v$ = 0.51), а КФ к кинетическому ($\Delta \lg I/\Delta \lg v$ = 0.27).

Сопоставлена каталитическая активность RuO_x, ФОНТ, а также композита RuO_x–ФОНТ, иммобилизованных на ПЭ (**RuO_x–ФОНТ–ПЭ**), по отношению к рассматриваемым органическим соединениям. Установлено, что при окислении КФ и ТФ наибольшую каталитическую активность ($I_{кат}/I_{мод}$, где $I_{кат}$ – ток окисления субстрата на модифицированном электроде, а $I_{мод}$ – ток окисления модификатора) проявляет композит RuO_x–ФОНТ (табл. 1), что, вероятно, связано с формированием изолированных частиц оксидов рутения на поверхности электрода, модифицированного ФОНТ.

Разработанный модифицированный электрод RuO_x–ФОНТ–ПЭ использовали в качестве амперометрического детектора при определении КФ и ТФ в порционно-инжекционной системе.

Система ПрИА выгодно отличается от наиболее распространенных систем проточного анали-

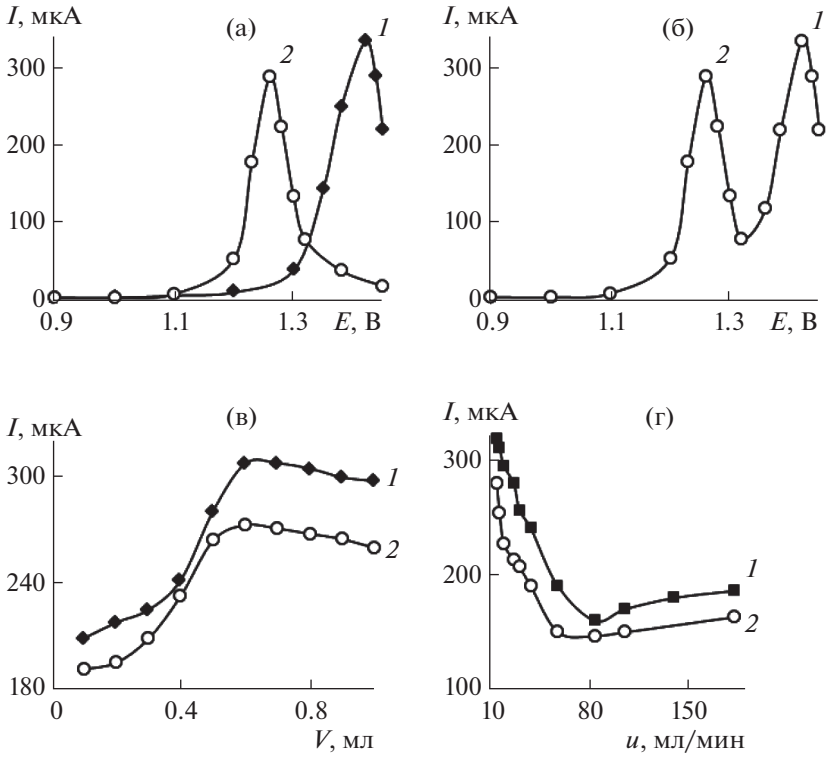

Рис. 3. Зависимость тока окисления кофеина (*1*) и теофиллина (*2*) ($c = 5 \times 10^{-3}$ М) на электроде RuO_x–ФОНТ–ПЭ от накладываемого потенциала (а), (б), объема пробы (в) и скорости ввода пробы (г) в условиях порционно-инжекционного анализа на фоне 0.1 М H_2SO_4.

за, таких как проточно-инжекционный и последовательно-инжекционный анализ, отсутствием насоса, инжекционной петли и соединительных коммуникаций, поскольку роль всех этих составляющих выполняет электронная микропипетка. К тому же данную систему, включающую ячейку с ПЭ, микропипетку и потенциостат, можно применять в качестве портативной электрохимической системы. В связи с этим ПрИА с использованием ПЭ обладает большим потенциалом в проведении анализа “на месте” или в лаборатории с минимальным оборудованием.

Аналитический сигнал при окислении рассматриваемых соединений в проточной системе регистрировали в потенциостатическом режиме. Для каждого из рассматриваемых соединений в порционно-инжекционной системе устанавливали оптимальные условия регистрации сигнала на ХМЭ – объем вводимой пробы (*V*), скорость ввода пробы (*u*) и накладываемый потенциал (*E*). На рис. 3 приведены зависимости тока окисления КФ и ТФ от накладываемого потенциала, объема инжектируемой пробы и скорости ввода пробы. Значения *E*, *V* и *u*, при которых регистрировали наибольший по величине сигнал при окислении аналитов, были выбраны в качестве рабочих условий амперометрического детектирования в системе ПрИА (табл. 2).

Таблица 2. Условия порционно-инжекционного амперометрического определения кофеина и теофиллина на электроде RuO_x–ФОНТ–ПЭ на фоне 0.1 М H_2SO_4

Аналит	Электрохимические условия	Гидродинамические условия	
	E, В	*V*, мл	*u*, мл/мин
Кофеин	1.42	0.6	15.0
Теофиллин	1.27	0.6	15.0

Зависимость сигнала в порционно-инжекционной системе от концентрации аналитов в логарифмических координатах линейна в широком интервале 5×10^{-9}–5×10^{-3} М. При непрерывном использовании ХМЭ в условиях ПИА электрокаталитический отклик хорошо воспроизводим. Рассчитанные значения s_r для отклика ХМЭ не превышают 4.0% ($n = 10$, $P = 0.95$). Использование каталитического отклика модифицированного электрода в условиях ПрИА позволяет обеспечить теоретическую производительность до 180 проб/ч (при времени отклика ХМЭ 20 с).

Разработанные способы амперометрического определения КФ и ТФ на ХМЭ с каталитическими свойствами использовали при анализе неко-

Таблица 3. Результаты порционно-инжекционного амперометрического определения кофеина и теофиллина в лекарственных препаратах на электроде RuO_x–ФОНТ–ПЭ ($n = 6$, $P = 0.95$, $t_{табл} = 2.57$)

Лекарственный препарат	Аналит	Содержание в препарате, г	Найдено, г	s_r
Теопэк “БИННОФАРМ АО”	Теофиллин	0.30	0.270 ± 0.008	0.03
Теотард “ВЕКТОР-ФАРМ ООО”		0.20	0.200 ± 0.006	0.03
Кофетамин “Татхимфармпрепараты ОАО”	Кофеин	0.10	0.110 ± 0.004	0.04
Теофедрин “Мосхимфармпрепараты им Н.А. Семашко ОАО”	Кофеин	0.05	0.051 ± 0.002	0.04
	Теофиллин	0.10	0.102 ± 0.004	0.04

Таблица 4. Сопоставление аналитических характеристик вольтамперометрического (ВА) и амперометрического (АМП) определения кофеина и теофиллина на различных электродах

Аналит	Электрод	Метод	Диапазон линейности, мкМ	Предел обнаружения, мкМ	Литература
Кофеин	Полицистеин– УНТ–СУ	ВА	0.40–140.0	0.20	[28]
	Au–УП	ВА	25–150 и 200–1000	0.96 и 4.90	[29]
	RuO_x–ФОНТ–ПЭ	АМП	0.005–500	0.001	Данная работа
Теофиллин	Полицистеин–УНТ–СУ	ВА	0.10–70.0	0.033	[28]
	Золь-гель–УНТ–СУ	ВА	0.05–30	0.0014	[30]
	RuO_x–ФОНТ–ПЭ	АМП	0.005–500	0.001	Данная работа

Обозначения: УНТ – углеродные нанотрубки, УП – угольно-пастовый электрод, СУ – стеклоуглерод.

торых лекарственных средств. Для этого анализируемые таблетки предварительно измельчали и растирали. Навеску порошка растертых таблеток растворяли в 0.1 М H_2SO_4 и переносили в мерную колбу емк. 50 мл, встряхивали и доводили до метки этим же фоновым электролитом. Раствор тщательно перемешивали и фильтровали. Приготовленные растворы инжектировали в порционно-инжекционную систему, затем регистрировали амперограмму, на которой измеряли величину тока при выбранном потенциале, а именно при $E = 1.27$ В для ТФ и при $E = 1.42$ В для КФ.

Результаты определения КФ и ТФ по амперометрическому отклику электрода RuO_x–ФОНТ–ПЭ в условиях ПрИА в некоторых лекарственных средствах приведены в табл. 3. Матричные компоненты анализируемых лекарственных средств (стеарат кальция, полиэтиленгликоль, полиметакриловая кислота) электрохимически неактивны в условиях определения КФ и ТФ и не мешают их определению.

Установлено, что при совместном присутствии КФ и ТФ на графике зависимости величины тока от потенциала регистрируются два сигнала при $E_п$ 1.27 и 1.42 В (рис. 3б), соответствующие окислению ТФ и КФ на ХМЭ. Для одновременного определения рассматриваемых соединений в лекарственных средствах использовали модифицированный двойной планарный электрод (**ДПЭ**) с двумя рабочими электродами, поверхности которых модифицировали композитом RuO_x–ФОНТ. Измерения осуществляли также в потенциостатических условиях, сигнал ТФ регистрировали на одном рабочем электроде при E_1 1.27 В, а сигнал КФ – одновременно на другом рабочем электроде при E_2 1.42 В. Разработанную методику апробировали при анализе лекарственного препарата, содержащего КФ и ТФ (табл. 3). ПрИА обеспечивает теоретическую производительность на ДПЭ до 360 определений/ч (при времени отклика ХМЭ 20 с).

Как видно из табл. 4, разработанный электрод RuO_x–ФОНТ–ПЭ отличается простотой изготовления, характеризуется достаточно высокой чувствительностью и позволяет проводить измерения в широком диапазоне концентраций. Использование композитного электрода по сравнению с немодифицированным ПЭ позволяет снизить нижнюю границу определяемых содержаний на 4–5 порядков, а применение ДПЭ – проводить двухкомпонентный анализ за одно измерение, сокращая при этом продолжительность анализа.

К преимуществам ПрИА в сочетании с амперометрией на модифицированных электродах мож-

но отнести высокую чувствительность, воспроизводимость, экспрессность, простоту выполнения анализа, низкое энергопотребление, минимальный расход проб и реагентов. Таким образом, разработанный электрод RuO_x–ФОНТ–ПЭ в порционно-инжекционной системе можно использовать в качестве портативной электрохимической системы для амперометрического определения КФ и ТФ в фармацевтической продукции.

Работа выполнена при финансовой поддержке Казанского (Приволжского) федерального университета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Самылинов И.А., Северцева В.А.* Лекарственные растения Государственной фармакопеи. М.: АНМИ, 2003. 534 с.
2. *Глущенко Н.Н., Плетнева Т.В., Попков В.А.* Фармацевтическая химия. М.: ИЦ "Академия", 2004. 320 с.
3. *Khajehsharifi H., Pourbasheer E.* Simultaneous spectrophotometric determination of xanthine, hypoxanthine and uric acid in real matrix by orthogonal signal correction-partial least squares // J. Iranian Chem. Soc. 2011. V. 8. № 4. P. 1113.
4. *Ashour A., Hegazy M.A., Abdel-Kawy M., ElZeiny M.B.* Simultaneous spectrophotometric determination of overlapping spectra of paracetamol and caffeine in laboratory prepared mixtures and pharmaceutical preparations using continuous wavelet and derivative transform // J. Saudi Chem. Society. 2015. V. 19. № 2. P. 186.
5. *Xia Z., Ni Y., Kokot S.* Simultaneous determination of caffeine, theophylline and theobromine in food samples by a kinetic spectrophotometric method // Food Chem. 2013. V. 141. № 4. P. 4087.
6. *Khanchi A.R., Mahani M.K., Hajihossein M., Maragheh M.G., Chaloosi M., Bani F.* Simultaneous spectrophotometric determination of caffeine and theobromine in Iranian tea by artificial neural networks and its comparison with PLS // Food Chem. 2017. V. 103. № 3. P. 1062.
7. *Лаврентьева А.В., Мелентьев А.Б.* Определение теофиллина в плазме и крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // Проблемы экспертизы в медицине. 2008. Т. 8. № 3–4. С. 16.
8. *Rahim A.A., Saad B., Osman H., Hashim N., Yahya S., Talib K.M.* Simultaneous determination of diethylene glycol, diethylene glycol monoethyl ether, coumarin and caffeine in food items by gas chromatography // Food Chem. 2011. V. 126. № 3. P. 1412.
9. *Turak F., Güzel R., Dinç E.* Simultaneous determination of ascorbic acid and caffeine in commercial soft drinks using reversed-phase ultraperformance liquid chromatography // J. Food Drug Anal. 2017. V. 25. № 2. P. 285.
10. *Emre D., Ozaltin N.* Simultaneous determination of paracetamol, caffeine and propyphenazone in ternary mixtures by micellar electrokinetic capillary chromatography // J. Chromatogr. B. 2007. V. 847. № 2. P. 126.
11. *Wang J.* Microchip capillary electrophoresis with a boron-doped diamond electrode for rapid separation and detection of purines // J. Chromatogr. A. 2004. V. 1022. № 1–2. P. 207.
12. *Peri-Okonny U.L., Wang S.X., Stubbs R.J., Guzman N.A.* Determination of caffeine and its metabolites in urine by capillary electrophoresis – mass spectrometry // Electrophoresis. 2005. V. 26. № 13. P. 2652.
13. *Regan F.* Rapid simultaneous determination of alkylxanthines by CZE and its application in analysis of pharmaceuticals and food samples // Anal. Chim. Acta. 2005. V. 540. № 1. P. 103.
14. *Хасанов В.В., Слижов Ю.Г.* Анализ энергетических напитков методом капиллярного электрофореза // Журн. аналит. химии. 2013. Т. 68. № 4. С. 385.
15. *Shaidarova L.G., Chelnokova I.A., Il'ina M.A., Gedmina A.V., Budnikov H.* Amperometric detection of caffeine and paracetamol on dual electrode modified by mixed-valence ruthenium and cobalt oxides composite in flow-injection analysis // Res. J. Pharm., Biol. Chem. Sci. 2016. V. 7. № 6. P. 2884.
16. *Шайдарова Л.Г., Челнокова И.А., Ильина М.А., Гедмина А.В., Будников Г.К.* Амперометрическое детектирование гидроксипуринов на электроде, модифицированном композитом на основе смешановалентных оксидов рутения и кобальта в условиях проточно-инжекционного анализа // Журн. аналит. химии. 2017. Т. 72. № 1. С. 91.
17. *Quinn B.M., Dekker C., Lemay S.G.* Electrodeposition of noble metal nanoparticles on carbon nanotubes // J. Am. Chem. Soc. 2005. V. 127. № 17. P. 6146.
18. *Gooding J.J.* Nanostruturing electrodes with carbon nanotubes: A review on eletrochemistry and applications for sensing // Eletrochim. Acta. 2005. V. 50. № 15. P. 3049.
19. *Paradise M., Goswami T.* Carbon nanotubes – Production and industrial applications // Mater. Design. 2007. V. 28. № 5. P. 1477.
20. *Шайдарова Л.Г., Будников Г.К.* Амперометрическое детектирование лекарственных веществ в проточно-инжекционном анализе / Фармацевтический анализ. Серия "Проблемы аналитической химии". М: АНРАМАК-МЕДИА, 2013. С. 580.
21. *Шайдарова Л.Г., Челнокова И.А., Дегтева М.А., Махмутова Г.Ф.* Модифицированный электрод для определения кофеина и способ его определения. Патент РФ № 2583878. Заявка 2014137613/28 от 16.09.2014, опубл. 10.05.2016.
22. *Шпигун Л.К., Андрюхина Е.Ю., Шушеначев Я.В.* Спектрофотометрическое определение пуриновых алкалоидов методами проточно-инжекционного и последовательного инжекционного анализа // Журн. аналит. химии. 2015. Т. 70. № 8. С. 811.
23. *Goyal R.N., Tyagi A.* Controlled potential electrolysis of inosine: Dependence of the selected potential on the nature of the electrooxidised products // J. Electroanal. Chem. 2006. V. 592. № 1. P. 14.
24. *Habibi B., Abazari M., Pournaghi-Azar M.H.* A carbon nanotube modified electrode for determination of caffeine by differential pulse voltammetry // Chin. J. Catalysis. 2012. V. 33. № 11. P. 1783.

25. *Шайдарова Л.Г., Будников Г.К.* Амперометрические сенсоры с каталитическими свойствами в органической вольтамперометрии. М.: Наука, 2011. С. 203.

26. *Шайдарова Л.Г., Будников Г.К.* Химически модифицированные электроды на основе благородных металлов, полимерных пленок или их композитов в органической вольтамперометрии // Журн. аналит. химии. 2008. Т. 63. № 10. С. 1014.

27. *Будников Г.К., Майстренко В.Н., Евтюгин Г.А.,* Основы современного электрохимического анализа. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. С. 592.

28. *Wang Y., Ding Y., Li L., Hu P.* Nitrogen-doped carbon nanotubes decorated poly (L-Cysteine) as a novel, ultrasensitive electrochemical sensor for simultaneous determination of theophylline and caffeine // Talanta. 2018. V. 178. P. 449.

29. *Ören T., Anık Ü.* Voltammetric determination of caffeine by using gold nanoparticle-glassy carbon paste composite electrode // Measurement. 2017. V. 106. P. 26.

30. *Güney S., Cebeci F. C.* Selective electrochemical sensor for theophylline based on an electrode modified with imprinted sol–gel film immobilized on carbon nanoparticle layer // Sens. Actuators B. 2015. V. 208. P. 307.