REVIEW ARTICLE

Advanced Techniques for Quantification of N-nitrosodiethanolamine in Cosmetic Products

Zahra Valipanah[1],
Abolghasem Rahmani[1],
Pooria Gill[2,3],
Adele Rafati[2,3]

[1] MSc Student in Medical Nanotechnology, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Professor, Department of Medical Nanotechnology, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] The Health of Plant and Livestock Products Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received February 5, 2023 ; Accepted June 10, 2023)

Abstract

Cosmetics are daily chemical industrial products used for cleaning, health care, and beauty purposes. Sometimes these products are contaminated by heavy metals, unwanted chemicals, and other dangerous substances that can lead to environmental pollution and cause various diseases and physiological side effects in humans. N-nitrosodiethanolamine compounds are among the unwanted contaminants created during the production of cosmetic products. In recent years, various qualitative and quantitative analytical methods have been used for detection of nitrosamine compounds in many products, and various techniques were developed to address the limitations of previous methods. This study reviewed approaches developed to detect N-nitrosodiethanolamine compounds, including microextraction techniques and application of nanotechnology in order to design accurate analytical methods and high sensitivity nanosensors to overcome the limitations of current methods and designing practical and cost-effective systems.

Keywords: nitrosamines, microextraction, nanosensor, cosmetics

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (222): 214-225 (Persian).

Corresponding Author: Adele rafati - Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: rafati.adele@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]

مـــروری

مجلـــه دانـشـــگاه عـلـــوم پـزشـکـــی مـــازنـــدران
دوره سی و سوم شماره ۲۲۲ تیر سال ۱۴۰۲ (۲۲۵-۲۱۴)

تکنیک‌های پیشرفته کمیت سنجی نیتروزو دی اتانول آمین در فرآورده های آرایشی

زهرا ولی پناه[۱]
ابوالقاسم رحمانی[۱]
پوریا گیل[۲و۳]
عادله رافتی[۲و۳]

چکیده

لوازم آرایشی و بهداشتی، محصولات صنعتی شیمیایی هستند که روزانه به منظور پاکسازی و مراقبت از سلامت و زیبایی استفاده می‌شوند. در این فرآورده‌ها احتمال حضور آلودگی‌هایی از جمله فلزات سنگین، مواد شیمیایی ناخواسته و سایر مواد خطرزا وجود دارد، که می‌توانند منجر به آلودگی‌های محیطی و ایجاد انواع بیماری‌ها و عوارض جانبی فیزیولوژیکی در انسان شوند. از جمله آلودگی‌های ناخواسته ایجاد شده در حین تولید محصولات، ترکیبات نیتروزآمینی می‌باشند. در سال‌های اخیر، انواع روش‌های آنالیز برای تشخیص کیفی و کمّی انواع ترکیبات نیتروزآمینی در محصولات متعدد به‌کار رفته است و تکنیک‌های مختلفی جهت ساماندهی و حل محدودیت‌های روش‌های پیشین طراحی شده است. لذا مطالعه حاضر با هدف مروری بر روش‌های نوین توسعه یافته برای تشخیص این عامل، از جمله تکنیک‌های میکرو استخراج و کاربرد فناوری نانو جهت طراحی روش‌های آنالیز دقیق و نانو حسگرهای با حساسیت بالا جهت غلبه بر محدودیت‌های روش‌های موجود و طراحی سامانه‌های کاربردی و مقرون به صرفه، انجام شده است.

واژه های کلیدی: نیتروزآمین، میکرو استخراج، نانوحسگر، محصولات آرایشی

مقدمه

در دهه‌های اخیر، نگرانی‌های بسیاری در زمینه آلودگی‌های حاصل از مواد شیمیایی در سراسر جهان ایجاد شده است. با توجه به روند رو به رشد صنایع مختلف و افزایش آگاهی جوامع از پیامدهای منفی ترکیبات آلاینده شیمیایی برسلامت انسان و محیط زیست، ارزیابی سلامت محصولات به‌منظور کاهش عوارض حاصل از آلودگی‌های شیمیایی، جایگاه ویژه‌ای را در حوزه کنترل کیفی به خود اختصاص داده است(۱).

محصولات حوزه صنایع آرایشی و بهداشتی، به منظور افزایش زیبایی ظاهری در یک فرد طراحی شده‌اند. لوازم آرایشی انواع مختلفی دارند و به‌طور معمول از مواد مصنوعی با پایه شیمیایی ساخته می‌شوند. همانند سایر فرآورده‌های سنتزی این ترکیبات نیز از بروز آلودگی‌ها مصون نمانده و احتمال حضور مواد آلاینده در آن‌ها وجود دارد. آلاینده‌ها، می‌توانند به صورت ترکیبات افزودنی غیر مجاز یا مواد ناخواسته‌ای باشند که در حین تولید فرآورده‌ها ایجاد می‌گردند و یا محصول گذر زمان در ترکیب می‌باشند.

مولف مسئول: عادله رافتی- ساری: سه راه جویبار، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مرکز تحقیقات سلامت فرآورده‌های گیاهی و دامی E-mail: rafati.adele @gmail.com
۱. دانشجوی کارشناسی ارشد نانوفناوری پزشکی، دانشکده فناوری های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استاد گروه نانوفناوری پزشکی، دانشکده فناوری های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. مرکز تحقیقات سلامت محصولات گیاهی و دامی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۱/۱۱/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۱/۱۱/۲۵ تاریخ تصویب : ۱۴۰۲/۳/۲۰

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]

از جمله این آلودگی‌ها می‌توان به انواع ترکیبات آلی، فلزات سنگین و سایر مواد مضر اشاره نمود. وجود این آلودگی‌ها ممکن است سلامت و ماندگاری محصولات آرایشی را به خطر بیاندازند.

از آن‌جایی که امکان جذب ترکیبات آرایشی از طریق پوست وجود دارد، تجمع و متابولیزه شدن ترکیبات آلاینده در شرایط فیزیولوژیک بدن می‌تواند آسیب‌زا باشد. در اثر متابولیزه شدن این ترکیبات، متابولیت‌های به وجود آمده از آن‌ها (حتی در مقادیر پایین) می‌توانند اثرات نامطلوبی بر سلامتی انسان داشته باشند(۳،۲). علاوه بر این، به‌دلیل استفاده روز افزون از لوازم آرایشی، برخی از مواد تشکیل‌دهنده آن‌ها به محیط زیست وارد و در آن‌جا انباشته شده و منجر به اثرات مضری در گیاهان و جانوران می‌گردند(۴). از جمله این مواد آلوده‌کننده، می‌توان به انواع نگه‌دارنده‌ها (مانند پارابن)، فلزات سنگین، ترکیبات مشتق از دی و تری اتانول آمین (به‌عنوان تنظیم‌کننده pH) و غیره اشاره نمود(۷-۵). یکی از مشتقات ناخواسته ایجاد شده توسط دی و تری اتانول آمین که در سال‌های اخیر توجه زیادی را به خود جلب نمودند، ترکیبات نیتروزآمینی می‌باشند(۸). حضور این ترکیبات در فرآورده‌های آرایشی (در حین ذخیره و بسته‌بندی)، علاوه بر اثرات نامطلوبی که بر ماندگاری و کیفیت محصولات می‌گذارد، می‌تواند عوارض جانبی بسیاری را در مصرف‌کننده ایجاد نماید(۱۰،۹). انسان از طریق منابع مختلف از جمله فرآورده‌های غذایی،آب، لوازم بهداشتی و آرایشی و برخی داروها نیز ممکن است در معرض ترکیبات نیتروزآمینی قرار گیرد(۶). تا به امروز انواع روش‌ها جهت آشکارسازی و اندازه‌گیری این ترکیبات در محصولات آرایشی و بهداشتی توسعه یافتند، تا بتوان با اختصاصیت و حساسیت قابل قبول، مقادیر این ماده را در محصول آرایشی و بهداشتی ارزیابی نمود. مطالعه حاضر با هدف مروری بر ویژگی‌های نیتروزآمین‌ها و مطالعات انجام گرفته در زمینه توسعه انواع روش‌های کمیت سنجی این ماده در این محصولات انجام شده است.

نیتروزآمین‌ها در محصولات آرایشی

N- نیتروزو دی اتانول آمین (NDELA) یکی از گسترده‌ترین نیتروزآمین‌های یافت شده در محصولات آرایشی است. این ترکیب اغلب از واکنش بین دی یا تری اتانول آمین (به‌عنوان یکی از اجزاء تشکیل‌دهنده فرمولاسیون‌های آرایشی) در حضور عوامل نیتروزه‌کننده تشکیل می‌شود(۱۴-۱۱). نیتروزو دی اتانول آمین، ترکیب مایع زرد کم رنگ روغنی و حساس به نور است. ساختار این ترکیب در اثر برخورد نور شکسته شده و در نتیجه بخارهای سمی اکسیدهای نیتروژن از خود ساطع می‌کند(۱۵). این ترکیب قادر به جذب از طریق پوست بوده و با ورود به بدن انسان و فعال شدن طی مسیرهای متابولیکی، در سلول‌ها عوارض منفی ایجاد می‌کند. از اثرات منفی این ماده، ایجاد سرطان‌زایی در ارگان‌های مختلف مخصوصا سلول‌های کبدی می‌باشد، که در مطالعات متعددی در مدل‌های حیوانی نشان داده شده است(۱۸-۱۶).

اثرات بیولوژیکی ترکیبات نیتروزآمینی

پژوهش‌های متعددی نشان داده است که ترکیبات N- نیتروزو به‌طور حاد سمی و جهش‌زا می‌باشد و اثر سرطان زایی آن‌ها به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است(۱۹). مطالعات این حوزه نشان دادند، تومورهای ناشی از نیتروزآمین‌ها در حیوانات آزمایشگاهی، خواص مورفولوژیکی مشابهی با تومورهای موجود در اندام های انسانی مرتبط نشان می‌دهند(۲۰). در بین ترکیبات نیتروز آمینی، نیتروزو دی اتانول آمین، توسط آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان (IARC)، جزء مواد سرطان‌زای گروه B طبقه‌بندی شده است، بدین معنا که این ترکیب می‌تواند اثر سرطان‌زایی بر انسان داشته باشد. القای اثر سرطان‌زایی توسط ترکیبات نیتروزآمینی به واسطه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]

متـابولیزه شـدن آن‌هـا توسـط آنـزیم‌هـا در شـرایط لازم صورت می‌گیرد. در واقع الکتروفیل‌های تولیـد شـده در این مسیرهای متابولیکی ساده که عموماً توسط آنزیم‌های سیتوکروم کاتالیز می‌شوند فرآینـد سـرطان‌زایی را آغـاز می‌کنند(۲۲،۲۱).

انواع روش‌های کمّیت سنجی نیتروزآمین‌ها

در سال‌هـای اخیـر انـواع روش‌هـای آنـالیز جهـت بررسـی وجـود ترکیبـات نیتـروز آمینـی و تعیـین کمّیـت آن‌ها طراحی شده است. روش‌هـای کمیـت سـنجی کـه تاکنون طراحی شده‌اند به شرح زیر می‌باشد:

۱- روش کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا: در این روش جهت انجام فرآیند،آماده سازی نمونه‌ها بر اسـاس قابلیـت پخـش در آب و سـپس انجـام کرومـاتوگرافی و کمیّت سنجی لازم می‌باشد. جهت آماده‌سازی نمونه‌هـا، براساس نوع ماتریکس برای نمونـه‌هـای قابـل پخـش در آب از آماده‌سازی مبتنی بر روش استخراج فاز جامـد بـا استفاده از محلول متانول و ستون استخراج فاز جامد C_{18} و برای نمونه‌هـای غیـر قابـل پخـش در آب از اسـتخراج مایع- مایع با دی کلرومتان استفاده می‌شود. اندازه‌گیـری NDELA در فرآورده‌هـای آرایشـی و بهداشـتی توسـط روش کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا، فتولیز و سـپس مشتق‌سازی پـس از سـتون نیـز روش اسـتاندارد دیگـری است که برای تشخیص این عامل کاربرد یافته اسـت. در این روش، NDELA از مـاتریکس آرایشـی و بهداشـتی توسط کروماتوگرافی مایع با کارایی بالای فاز معکـوس جداسازی مـی‌شـود و سـپس پیونـد N- نیتـروزو توسـط فتولیز شکسته شده و یـون نیتریـت آزاد مـی‌گـردد. طبـق واکنش با معرف گریس، یون نیتریت در محیط اسـیدی بـا سـولفانیل آمیـد واکـنش داده تـا ترکیـب دی آزو تشکیل گـردد و بـا ترکیـب بـا N-(۱- نفتیـل) اتیـلن دی آمـین دی هیدروکلریـد ایجـاد ترکیـب بـنفش رنـگ آزو مـی‌نمایـد کـه بـا اسـپکتروفتومتری در ۵۴۰ نـانومتر تعیین مقدار انجام می‌گردد.

۲- کرومـاتوگرافی لایـه نـازک و اسـتفاده از رنـگ فلوئورسـنت: از کرومـاتوگرافی لایـه نـازک و از رنـگ فلوئورسنت برای کمیت سنجی نیتـروز دی اتـانول آمـین استفاده شـده اسـت. در ایـن روش بـا اسـتفاده از صـفحه سـلیکاژل یـا آلومینیـوم هیدروکسـید و تـابش اشـعه فرابنفش، ترکیب نیتروزآمینی شکسته شده و آمـین نـوع اول یـا دوم آزاد مـی گـردد. در ادامـه بـا اسـپری کـردن رنـگ فلوئورسـنت فلورسـکامین (Fluorescamine) بـر روی صفحه و استفاده از اسپکتروفتومتر توانایی شناسایی نیتـروزآمین بـا حـد تشـخیص ۱۰ تـا ۱۵ نـانوگرم فـراهم مـی‌گـردد. مـاده فلورسـکامین بـه خـودی خـود مـاده فلوئورسنت نبوده و در واکنش بـا آمـین‌هـای نـوع اول و دوم خاصیت فلوئورسنت را از خود بروز می نماید(۲۳).

۳- روش کمیت سنجی مبتنی بر رنـگ سـنجی: در این روش برای تعیین مقـدار نیتـروز دی اتـانول آمـین از روش رنگ سنجی استفاده شـده اسـت. در ایـن مطالعـه معـرف دنیتـروزه‌کننـده والتـرز (اسـید هیـدروبرومیک ۳ درصد و استیک اسید گلاسیال) بهینه سازی شـده اسـت. محلـول اسـتاندارد تهیـه شـده، تحـت تیمـار اسـیدی بـا هیدروکلریک اسـید قـرار مـی‌گیـرد تـا نیتـروژن اکسـید جذب شده خارج گـردد(۱۳). هـم‌چنـین بـرای تشـخیص نیتـروزآمین‌هـا مـی‌تـوان از یـک عامـل دنیتـروزه‌کننـده اسـتفاده نمـود. معـرف اسـتفاده شـده پیونـد N-NO را شکسته، اکسید نیتریک تولید شده دراثـر ایـن شکسـت، مورد آنالیز قرار گیـرد. در ایـن روش، ابتـدا نیتـروزآمین توسـط سـتون و حـلال مناسـب اسـتخراج شـده و سـپس فرآیند جداسازی در کروماتوگرافی مایع با کـارایی بـالا انجـام مـی‌گیـرد.در مرحلـه بعـد، پیونـد نیتـروزو توسـط معـرف اسـیدی همـراه بـا ترکیبـات برومـو و یـد شکسته شده تا گاز نیتریک اکسید تولید گردد. در ادامـه محلول حاوی نیتریـک اکسـید گـاز زدایـی مـی‌گـردد و سـپس در مرحلـه آخـر نیتریـک اکسـید توسـط دسـتگاه Bendix nitrogen analyzer مورد آنالیز و تعیین مقدار قرار می‌گیـرد(۲۵،۲۴). لـزوم کمیـت سـنجی،آماده‌سـازی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]

نمونه مورد آنالیز است. یک روش آماده‌سازی برای آنالیز NDELA به‌عنوان یک آلاینده در لوازم آرایشی استفاده از رزین‌های تبادل یونی است. در این روش نمونه NDELA روی یک رزین تبادل آنیونی قوی در حضوراتانول جذب می‌شود و با شستشو با اسید استیک/ اتانول بازیابی می‌گردد. نمونه‌ها در حضور ترکیبات قطبی مختلف یونی و غیر یونی مورد استفاده در فرمولاسیون‌های رایج آرایشی مورد بررسی قرار گرفتند و حد تشخیص روش برای نیتروزو دی اتانول آمین، با استفاده از روش کروماتوگرافی گازی- آنالیز حرارتی سنجیده شد و مقدار 10^{-9} گزارش گردید(۲۶). یک روش نسبتا سریع و ساده برای تشخیص NDELA در محصولات آرایشی مختلف، براساس تشکیل N- نیتروزودی متیل آنیلین بوده که یک محلول بازی زرد روشن می‌باشند. در این روش، پس از شستشو با کلروفرم، ذغال فعال به محلول اضافه می‌گردد و سپس محلول فیلتر شده و نهایتا یک محلول شفاف و بی رنگ حاصل می‌شود، سپس به محلول هیدروکلریک اسید اضافه گردیده و به‌مدت ۴۵ دقیقه در ۲۵۳/۷ نانومتر تخت فتولیز قرار می‌گیرد. پس از فتولیز محلول N,N دی متیل آنیلین اضافه شده و به‌مدت ۳۰ دقیقه حرارت می بیند. پس از سرد کردن سدیم هیدروکسید به ترکیب اضافه می‌گردد. ایجاد رنگ زرد معرف حضور نیتروزو دی اتانول آمین در محلول است(۲۷). با مطالعات مشترک توسط سازمان‌های عضو انجمن لوازم آرایشی بهداشتی و عطری بریتانیا (CTPA)، روشی برای تعیین نیتروزو دی اتانول آمین در لوازم آرایشی و بهداشتی مبتنی بر تغییرات رنگ سنجی طراحی و پیشنهاد شد. در این روش مواد آرایشی براساس نوع ماتریکس، توسط محلول‌های مشخصی پیش‌آماده‌سازی می‌شوند. ترکیبات پایه آبی در آب حل شده و توسط استخراج فاز جامد جدا می‌گردند و ترکیبات پایه روغنی و امولسیون‌ها توسط دی کلرومتان و آب استخراج می‌شوند. در مرحله بعد نیتروزو دی اتانول آمین توسط کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا فاز معکوس جداسازی گردیده، پیوند نیتروزو توسط فتولیز شکسته شده و نیتریت آزاد می‌شود، سپس نیتریت آزاد شده با واکنشگر سولفانیل آمید در محیط اسیدی واکنش می‌دهد تا ترکیب دی آزونیوم تشکیل گردد، سپس یون دی آزونیوم با معرف N (۱- نفتیل) اتیلن دی آمین بر همکنش داده تا رنگ بنفش آزو تشکیل شود. شدت تغییرات رنگی حاصل، توسط روش اسپکتروفتومتری در ۵۴۰ نانومتر آنالیز می‌گردد(۲۸). از جمله تکنیک‌های آنالیز دستگاهی که اختراع مرتبط با آن برای اندازه‌گیری NDELA در لوازم آرایشی ثبت شد، دستگاه کروماتوگرافی گازی- آنالیزگر حرارتی می‌باشد. در این روش استخراج NDELA موجود در لوازم آرایشی تحت شرایط اولتراسونیک و با استفاده از نمونه با محلول مخلوط آب و تری کلرومتان انجام می‌گردد، در مرحله بعدی پس از انجام سانتریفیوژ سرد با سرعت بالا، خالص‌سازی توسط ستون سیلیکاژل انجام گرفته و با استفاده از استون برای شستشو، می‌توان محلول به‌دست آمده از انحلال و فیلتر متیل الکل را با روش ترکیبی کروماتوگرافی گازی و آنالایزر انرژی حرارتی تشخیص داد. باتوجه به روش تشخیص، NDELA موجود در لوازم آرایشی محلول درآب یا محلول در چربی را می‌توان به‌طور موثر تشخیص داد. هم‌چنین میزان تداخل در ماتریس نمونه کم است، دقت و حساسیت بالا است و روش تشخیص می‌تواند با تشخیص N-nitrosodiethanolamine در انواع مختلف لوازم آرایشی مورد استفاده قرار گیرد(۲۹).

چالش‌های روش‌های تشخیص نیتروز آمین‌ها

تاکنون انواع تکنیک‌های دستگاهی جهت تشخیص و کمّیت سنجی نیتروزآمین‌ها به کار برده شده است. با توجه به مطالعات صورت گرفته، تشخیص و کمیت سنجی نیتروزآمین‌ها، طی سه مرحله آماده‌سازی، جداسازی (تخلیص) و در نهایت تعیین مقدار صورت می‌پذیرد. روش‌هایی از جمله کروماتوگرافی گازی یا

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]

کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا، علی‌رغم مزایایی که در آنالیز شیمیایی اتوماتیک نمونه‌ها دارند، از نظر زمان آنالیز، نیازمند بودن به تجهیزات پیشرفته، هزینه بالا، لزوم پیش‌آماده‌سازی نمونه و مراحل طولانی محدودیت دارند. بنا به این محدودیت‌ها،لازم است تا روش تشخیص سریع، مقرون به صرفه و با اختصاصیت و حساسیت بالا جایگزین این روش‌ها گردد. هم‌چنین ترکیبات نیتروزآمینی غالبا ترکیبات با وزن مولکولی پایینی بوده و به‌صورت ضعیفی یونیزه می‌گردند که این مورد می‌تواند در روش آنالیز محدودیت ایجاد نماید(۳۰).

انواع روش‌های نوین توسعه یافته

روش‌های بر پایه تکنیک میکرو استخراج

نمونه‌های بیولوژیکی یا نمونه‌هایی که از منابع طبیعی گرفته می‌شوند، اغلب حاوی ترکیبات بسیار پیچیده بوده که به‌عنوان عوامل مزاحم در فرایند تجزیه و اندازه‌گیری دخالت می‌نمایند و یا مقادیر ترکیبات آلاینده مورد نظر به قدری ناچیز هستندکه ممکن است با قوی‌ترین سیستم‌های آشکارسازی نیز قابل اندازه‌گیری نباشد و یا با فرایندهای تجزیه ناسازگار باشند. همان‌طور که مشخص است، بعضی از آلاینده‌های خطرناک در همان مقادیر کم دارای آثار زیانبار زیستی می‌باشند. لذا ضرورت دارد که روش‌های بسیار حساس و اختصاصی را بررسی و تدوین نمود تا بتوان چنین مقادیری از آلاینده‌ها را در نمونه به‌طور دقیق و با صحت بالا اندازه‌گرفت. همان‌طورکه در بالا هم بدان اشاره گردید، تکنیک‌های دستگاهی مانند روش‌های کروماتوگرافی، اسپکتروفتومتری، میکروسکوپی و ابزارها و حسگرهای میکرو برای این‌که بتوانند کمیت سنجی دقیقی از آنالیت مورد هدف داشته باشند محدودیت نوع نمونه و آماده سازی را دارند. آماده‌سازی نمونه در یک فرآیند تجزیه‌ای عمدتاً شامل مرحله استخراج است که منجر به تغلیظ و جداسازی گونه‌های مورد نظر از بافت نمونه می‌گردد. انتخاب روش استخراج به شرایط کار، نوع نمونه و نوع فاز استخراج‌کننده وابسته است. تعیین راهکارهایی برای کاهش مصرف حلال، خودکار نمودن و امکان اندازه‌گیری مقادیر بسیار کم و پیداکردن روش های سازگار با محیط زیست از جمله اهداف مهم اصلاح روش‌های آماده‌سازی نمونه می‌باشد. به‌علت غلظت بسیار کم آلاینده‌ها و پیچیدگی بافت نمونه‌های طبیعی، اهمیت مرحله آماده‌سازی نمونه بیش‌تر جلوه می‌کند. علی‌رغم پیشرفت‌های وسیع تکنولوژی، اغلب دستگاه‌های تجزیه‌ای نمی‌توانند به‌صورت مستقیم مقادیر ناچیز آنالیت را در نمونه‌های حقیقی (بافت‌های پیچیده) آنالیز نماید، بنابراین برای حل این مسئله مراحل آماده‌سازی نمونه قبل از آنالیز به‌کار برده می‌شود، که علاوه بر جداسازی گونه از ماتریکس پیچیده آن، می‌تواند به صورت همزمان تغلیظ آنالیت را نیز فراهم نماید. در نتیجه امکان اندازه‌گیری آنالیت در غلظت‌های خیلی پایین وجود دارد. امروزه رویکرد در شیمی آنالیز به سمت ساده‌سازی و مینیاتوری شدن آماده‌سازی نمونه و هم‌چنین کاهش مصرف حلال آلی است. بنابراین چندین روش میکرو استخراج برای کاهش مراحل آنالیز، پیش تغلیظ نمونه و بهبود کیفیت و حساسیت روش‌های تجزیه‌ای معرفی شده است. از مزایای مینیاتوری شدن، می‌توان به استفاده از نمونه‌های اولیه با ابعاد کوچک‌تر جهت تجزیه مقادیر بسیار کم، انتخاب‌گری بیش‌تر در استخراج، افزایش توانمندی بالقوه جهت خودکار نمودن روش و یافتن روش‌هایی سازگار با محیط زیست که کم‌تر از مواد شیمیایی آلاینده و حلال‌های آلی استفاده می‌کند، اشاره نمود.

انواع روش‌های میکرواستخراج شامل موارد زیر می‌باشد:

- میکرواستخراج مایع-مایع
  - میکرواستخراج فاز مایع با تک قطره
  - میکرواستخراج فاز مایع-مایع پخشی
  - میکرواستخراج فاز مایع با هالوفایبر
- میکرواستخراج با فاز جامد

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]

○ میکرواستخراج فاز جامد با فایبر پلیمرهای قالب مولکولی
○ الکترو- میکرواستخراج با فاز جامد

میکرواستخراج فاز جامد (Solid Phase Micro-Extraction:SPME)، یک تکنیک پیشرفته، جهت آماده‌سازی نمونه‌های دارای ساختار پیچیده می‌باشد. در این تکنیک، آماده‌سازی، پیش تغلیظ و استخراج نمونه در یک مرحله انجام می‌گیرد.این روش در زمینه‌های مختلفی از انواع صنایع شیمیایی استفاده می‌گردد. از مزایای این تکنیک می‌توان به سادگی، مصرف کم‌ترین مقدار حلال آلی(بدون حلال یا به حداقل رساندن حلال)، سرعت و دقت بالا، بهبود پاکسازی نمونه اشاره کرد(۳۲،۳۱). هم‌چنین روش کاربردی دیگر در انجام میکرو استخراج، فرآیند میکرو استخراج فاز مایع می‌باشد. این فرآیند مدل تسهیل شده استخراج مایع-مایع می‌باشد و سادگی، سرعت و دقت در تمام مراحل آن لحاظ شده است(۳۴،۳۳).

کمیت سنجی نیتروزآمین با استفاده از روش‌های بر پایه تکنیک میکرو استخراج

از روش‌های مبتنی بر تکنیک میکرو استخراج نیز می‌توان برای کمّیت سنجی ترکیبات نیتروزآمینی بهره گرفت. مبتنی بر این تکنیک، یک روش آنالیز جدید برای تعیین(NDELA)، ارائه گردید. روش مبتنی بر رویکرد میکرو استخراج مایع- مایع پراکنده (DLLME) است که برای استخراج ترکیبات بسیار قطبی مفید است. تعیین مقدار نیتروزو دی اتانول آمین توسط روش کروماتوگرافی مایع توسط دتکتور فرابنفش/مرئی (LC-UV/Vis) صورت می‌گیرد. در این روش، تحت شرایط بهینه، مخلوطی از استون (حلال پخش‌کننده) و آب (حلال استخراج) به سرعت به محلول تولوئن تزریق می‌گردد. حلال ها با استفاده از استات آمونیوم به عنوان فاز متحرک به سیستم LC-UV/Vis تزریق شده و پس از جداسازی کروماتوگرافی، محلول شستشو از یک واحد فتولیز عبور کرده و سپس با معرف Griess ادغام شده و در یک راکتور پس از ستون عبور داده می‌شود، تا نیتریت به یک رنگ آزو مشتق شود. در نهایت با روش اسپکتروفتومتری در طول موج ۵۴۰ نانومتر اندازه‌گیری می‌شود(۱۲). هم‌چنین تاکنون چند مورد ثبت اختراع برای تشخیص نیتروزآمین‌ها انجام گردید، که در یک مورد روش میکرواستخراج مایع- مایع پراکنده خودکار برای تشخیص و تعیین کمیت N- نیتروزآمین‌ها گزارش شده است. این روش شامل استخراج یک محلول آبی شامل N- نیتروزآمین‌ها با مخلوط کردن یک حلال استخراج و یک حلال پراکنده با محلول آبی است، به‌طوری که N- نیتروزآمین‌ها یا بخشی از آن، دوباره از محلول آبی به حلال استخراج جذب می‌گردند و سپس به محلول زمان داده می‌شود تا تشکیل یک مخلوط دو فازی حاوی یک فاز آبی حاوی محلول آبی با مقادیر کاهش یافته N- نیتروزآمین و یک فاز آلی شامل حلال استخراج با N- نیتروزآمین دهد. نیتروزآمین استخراج شده و توسط کروماتوگرافی گازی– طیف سنج جرمی مورد آنالیز و کمیّت سنجی قرار می‌گیرد و صحت سنجی روش بدین گونه تایید می‌گردد(۳۵).

کاربرد نانوذرات در تکنیک میکرو استخراج

تاکنون انواع نانو ذرات در تکنیک میکرو استخراج کاربرد پیدا کرده‌اند. با توجه به این‌که پارامترهایی مانندسطح ویژه، اندازه منافذ و حجم منافذ جاذب‌های مورد استفاده ویژگی‌های مهمی هستند که بر عملکرد جذب آنالیت هدف در تکنیک میکرواستخراج تأثیر می‌گذارند، استفاده از نانوجاذب‌ها به‌عنوان عامل جداسازی آنالیت هدف از نمونه مورد آنالیز، می‌تواند تاثیر مهمی در افزایش حساسیت و بهبود حد تشخیص در روش‌های کمیت سنجی نیتروزآمین ها داشته باشد. هم‌چنین فاکتورهای مهم و تاثیرگذار دیگر در تایید اثرگذاری مثبت نانو جاذب‌ها در بهبود کمیت سنجی، گزینش‌پذیری نانوجاذب نسبت به آنالیت‌ها، نحوه عملکرد جاذب، ماندگاری طولانی، استفاده آسان و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]

مقرون به صرفه بودن می‌باشند. در یک روش، تکنیک میکرو استخراج برای تشخیص نیتروزودی اتانول آمین در لوازم آرایشی و سپس تعیین مقدار با کروماتوگرافی گازی- طیف سنجی جرمی به‌کار گرفته شده است. با استفاده از فیبر بر پایه سیلیکا و استفاده از ترکیب آلومینیوم تری ترت بوتوکسید و محلول‌های تولوئن و سدیم هیدروکسید، استخراج نیتروزو دی اتانول آمین از ماتریکس لوازم آرایشی انجام می‌گیرد. ترکیب آلومینیوم تری ترت بوتوکسید در این روش به عنوان اسید لوویس عمل نموده و سبب افزایش سایت‌های فعال روی نانوفیبر شده تا جذب و استخراج نیتروزو دی اتانول آمین به مقدار بیش‌تری انجام گیرد(۳۶). نمونه‌ای دیگر از کاربرد نانوجاذب‌ها در جداسازی نیتروزآمین‌ها، استفاده از کامپوزیت‌های سیلیکا می‌باشد. براساس برهمکنش‌های خاص میان پیوند N-NO در نیتروز آمین و گروه آلومینیوم، کامپوزیت آمورف از سیلیکا با آلومینوم اصلاح شده تا علاوه بر برهمکنش با ایجاد سایت‌های جذبی بیش‌تر، سیلیکا بتواند به عنوان جاذب نیتروزآمین‌های فرار عمل نماید و با دستگاه‌هایی مانند FT-IR تشخیص با حساسیت و دقت بالای این عامل فراهم گردد(۳۷). در مسیر توسعه این روش، تکنیک آنالیز نیتروزآمین ها مبتنی بر تکنیک میکرواستخراج جذبی-پراکنش با استیرر (Stirer-Based Sorption-Dispersion Micro-Extraction-SBSDME)، برای تعیین هشت نوع از آنالیت N- نیتروزآمین در محصولات آرایشی و بهداشتی توسعه داده شد. در این روش برای آماده‌سازی نمونه، ابتدا یک پاکسازی ساده با هگزان انجام می‌شود تا آن دسته ازترکیبات بسیار چربی دوست که مرحله SBSDME را مختل می‌کنند، حذف شود. متعاقباً، SBSDME با استفاده از کامپوزیت نانوذرات مغناطیسی و ترکیب آلی فلز برای جداسازی، CoFe/MIL-۱۰۱ (Fe)، به‌عنوان جاذب برای به دام انداختن آنالیت‌های هدف استفاده شده و سپس توسط کروماتوگرافی مایع- طیف سنجی جرمی پشت سر هم اندازه‌گیری انجام می‌گردد(۳۸).

توسعه نانو حسگرهای تشخیصی

امروزه نانومواد به‌طور گسترده در بسیاری از زمینه‌های صنعت، پزشکی، محیط زیست و بیوتکنولوژی استفاده می‌شود و این نانومواد، به‌علت ویژگی‌های منحصر به فرد خود، از جمله نسبت سطح به حجم بالا، دارای پتانسیل بالایی جهت کاربرد در آنالیز مواد مختلف می‌باشند(۳۹). هم‌چنین امکان ایجاد ساختارهای کوچک در مقیاس میکرو و نانو با استفاده از فناوری مواد جدید راه را به سوی ظهور فناوری‌های نوین در ساخت حسگرها گشوده است. روند فعلی بازار حسگرها و تجهیزات به سوی افزایش کارایی و استفاده هم‌زمان از حسگرهای مختلف و هم‌چنین کاهش اندازه، وزن و هزینه و توان مصرفی به همراه توسعه استفاده از ارتباطات بی‌سیم است. با پیشرفت‌های نانوتکنولوژی و به دنبال آن توسعه انواع حسگرهای بر پایه نانو ذرات(۴۳-۴۰)، در سال‌های اخیر تلاش‌هایی برای طراحی سامانه‌های تشخیصی نیتروز آمین‌ها بر این اساس صورت گرفته که می‌توان به DNA بیوسنسور مبتنی بر واکنش الکتروشیمیایی با استفاده از نانو نقاط کربنی برای تشخیص نیتروزآمین‌های موتاژن نیتروزو دی متیل آمین و نیتروزو دی اتانول آمین اشاره نمود. در این روش الکترود کربن شیشه‌ای که سابقا برای اندازه‌گیری نیتروزآمین‌ها مورد استفاده قرار می‌گرفت(۴۵،۴۴) با استفاده از نانو ذرات بهینه‌سازی گردید. فرآیند بهینه سازی توسط تثبیت نقاط کربنی پوشش دار شده با کیتوزان روی الکترود کربن شیشه‌ای صورت گرفت. در نهایت الکترود موردنظر تحت تکنیک ولتامتری پالس دیفرانسیل قرار گرفته و اختلاف جریان حاصل از حضور DNA بر روی الکترود قرائت می‌گردد(۴۶).

بحث

در این مطالعه، مروری بر انواع ترکیبات نیتروزآمینی و روش‌های تشخیصی مورد استفاده برای ترکیب نیتروزو دی اتانول آمین، به‌عنوان نیتروزآمین بیش‌تر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]

یافت شده در لوازم آرایشی و بهداشتی صورت گرفت. با توجه به پیشرفت روز افزون این صنعت و نقش و کاربرد وسیع آن در ابعاد مختلف زندگی انسان‌ها و اهمیت سلامت این محصولات و از سوی دیگر برخی چالش‌ها ومحدودیت‌های استفاده از ابزارهای آزمایشگاهی به ویژه در مناطق توسعه یافته، جهت تایید سلامت و کیفیت این مواد، نیاز به طراحی و توسعه تکنیک جایگزین برای این دستگاه‌ها وجود دارد. نکته قابل ملاحظه این است که تکنیک پیشنهادی، علاوه بر صرفه‌جویی در زمان و هزینه باید از دقت و اختصاصیت بالایی برخوردار باشد و برای محیط زیست نیز بی خطر باشد، تا بتوان با تکیه بر آن به نتایج موثری در آنالیز و تعیین مقدار ترکیب دست یافت. تکنیک‌های رایج و استاندارد شامل روش‌های کروماتوگرافی مایع و گازی می‌باشد. این تکنیک‌ها، علی‌رغم اعطای مزایایی از جمله انجام اتوماتیک فرآیند و دقت و اختصاصیت بالا، غالبا روش‌های زمان بر، پرهزینه و گاهی غیرقابل‌دسترسی می‌باشند. هم‌چنین قابل توجه است که تکنیک‌های جداسازی دستگاهی همواره نیازمند دستگاه‌های ثانویه‌ای می‌باشند که امر تشخیص را فراهم سازد که این مورد از نظر هزینه‌های تحمیل شده بر اثر تهیه و نگهداری آن‌ها، مورد نگرانی می‌باشد. بدین منظور امروزه جهت سهولت فرآیند، انواع فناوری‌های نوین در حال توسعه می‌باشد که می‌توان به فرآیند میکرو استخراج به عنوان روشی ساده در جداسازی، پیش تغلیظ و استخراج اشاره نمود. هم‌چنین با پیشرفت و توسعه فناوری نانو، امید بر آن است که بتوان برای تشخیص و اندازه‌گیری ترکیبات نیتروزآمینی حسگرهای ویژه‌ای را براساس خصوصیات انواع نانو ذرات طراحی نمود تا به روش آنالیز ساده و دقیق، بر پایه این نانو حسگرها دست یافت.

سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله از معاونت علوم تحقیقات و فناوری و مرکز تحقیقات فرآورده‌های گیاهی و دامی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، بواسطه حمایت مادی و علمی تشکر می‌نمایند.

References

1. Mohamed HM. Green, environment-friendly, analytical tools give insights in pharmaceuticals and cosmetics analysis. TrAC Trends Anal Chem 2015; 66: 176-192.
2. Chen X, Li X. The impact of hazardous substances in cosmetics, and treatment measures. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science 2022; 1011(1): 012024.
3. Lavilla I, Cabaleiro N, Bendicho C. Chapter 14-Main Chemical Contaminants in Cosmetics: Regulatory Aspects and Analytical Methods. In: Salvador A, Chisvert A, editors. Analysis of Cosmetic Products. 2th ed. Boston: Elsevier; 2018. p. 331-383.
4. Grau J, Benedé JL, Chisvert A. Use of Nanomaterial-Based (Micro) Extraction Techniques for the Determination of Cosmetic-Related Compounds. Molecules 2020; 25(11): 2586.
5. Collier SW, Milstein SR, Orth DS, Jayasimhulu K. Quantitative assay of volatile and non-volatile N-nitrosarnines by gas chromatography with an electrolytic conductivity detector. I. Method development and assay of N-nitrosodiethanolarnine(NDELA) in creams and lotions. J Soc Cosmet Chem 1988; 39: 329-346.
6. Fernández-Alba AR, Agüera A. Nitrosamines. In: Worsfold P, Townshend A, Poole C, editors. Encyclopedia of Analytical Science. 2th ed. Oxford: Elsevier; 2005. p. 197-202.
7. Danish Khan A, Alam M. Cosmetics And

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]

Their Associated Adverse Effects: A Review. Journal Of Applied Pharmaceutical Sciences And Research 2019; 2(1): 1-6.

8. Beard JC, Swager TM. An Organic Chemist's Guide to N-Nitrosamines: Their Structure, Reactivity, and Role as Contaminants. J Org Chem 2021; 86(3): 2037-2057.
9. Lim DS, Roh TH, Kim MK, Kwon YC, Choi SM, Kwack SJ, et al. Risk assessment of N-nitrosodiethylamine (NDEA) and N-nitrosodiethanolamine (NDELA) in cosmetics. J Toxicol Environ Health A 2018; 81(12): 465-480.
10. Aqeel A, Lim HJ. Role of various factors affecting the photochemical treatment of N-nitrosamines related to CO(2) capture. Environ Technol 2020; 41(11): 1391-1400.
11. Loeppky Rn. The Mechanism Of Bioactivation Of N-Nitrosodiethanolamine*. Drug Metab Rev 1999; 31(1): 175-193.
12. Chisvert A, Benedé JL, Peiró M, Pedrón I, Salvador A. Determination of N-nitrosodiethanolamine in cosmetic products by reversed-phase dispersive liquid-liquid microextraction followed by liquid chromatography. Talanta 2017; 166: 81-86.
13. Bronaugh RL, Congdon ER, Scheuplein RJ. The effect of cosmetic vehicles on the penetration of N-nitrosodiethanolamine through excised human skin. J Invest Dermatol 1981; 76(2): 94-96.
14. Matyska MT, Pesek JJ, Yang L. Screening method for determining the presence of N-nitrosodiethanolamine in cosmetics by open-tubular capillary electrochromatography. J Chromatogr A 2000; 887(1-2): 497-503.
15. National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 14223, N-Nitrosodiethanolamine. Retrieved July 4, 2023. Availabel from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/N-Nitrosodiethanolamine.
16. Franz TJ, Lehman PA, Franz SF, North-Root H, Demetrulias JL, Kelling CK, et al. Percutaneous penetration of N-nitrosodiethanolamine through human skin (in vitro): comparison of finite and infinite dose applications from cosmetic vehicles. Fundam Appl Toxicol 1993; 21(2): 213-221.
17. Lethco EJ, Wallace WC, Brouwer E. The fate of N-nitrosodiethanolamine after oral and topical administration to rats. Food Chem Toxicol 1982; 20(4): 401-406.
18. Airoldi L, Bonfanti M, Benfenati E, Tavecchia P, Fanelli R. Identification of an acidic metabolite of N-nitrosodiethanolamine isolated from rat urine. Biomed Mass Spectrom 1983; 10(5): 334-337.
19. Magee PN. Metabolism Of Nitrosamines: An Overview. In: Coon MJ, Conney AH, Estabrook RW, Gelboin HV, Gillette JR, O'Brien PJ, editors. Microsomes, Drug Oxidations and Chemical Carcinogenesis. Cambridge: Academic Press; 1980. p. 1081-1092.
20. Scanlan RA. Formation and occurrence of nitrosamines in food. Cancer Res 1983; 43(5 Suppl): 2435s-2440s.
21. Li Y, Hecht SS. Metabolic Activation and DNA Interactions of Carcinogenic N-Nitrosamines to Which Humans Are Commonly Exposed. Int J Mol Sci 2022; 23(9): 4559.
22. Barnes JL, Zubair M, John K, Poirier MC, Martin FL. Carcinogens and DNA damage. Biochem Soc Trans 2018;46(5):1213-1224.
23. Young JC. Detection and determination of n-nitrosamines by thin-layer chromatography using fluorescamine. J Chromatogr 1976; 124(1): 17-28.
24. Cox RD, Frank CW, Nikolaisen LD, Caputo RE. Screening procedure for determination

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]

of total N-nitroso content in urine. Anal Chem 1982; 54(2): 253-256.

25. Frank CW, Nord PJ, Cox RD. Method and composition for determination of n-nitrosamines. U. o. I. R. Foundation. United States of America. (1979). Acailable from: https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=US37238205&_cid=P10-LJPCLE-57903-1.
26. Fukuda Y, Morikawa Y, Matsumoto I. Ion-exchange chromatographic separation of N-nitrosodiethanolamine in cosmetics. Anal Chem 1981; 53(13): 2000-2003.
27. Tunick M, Veale HS, Harrington GW. Qualitative detection of N-nitrosodiethanolamine in cosmetic products. Food Chem Toxicol 1982; 20(4): 473-474.
28. Flower C, Carter S, Earls A, Fowler R, Hewlins S, Lalljie S, et al. A method for the determination of N-nitrosodiethanolamine in personal care products-collaboratively evaluated by the CTPA Nitrosamines Working Group. Int J Cosmet Sci 2006; 28(1): 21-33.
29. Joo KM, Shin MS, Jung JH, Kim BM, Lee JW, Jeong HJ, et al. Determination of N-nitrosodiethanolamine, NDELA in cosmetic ingredients and products by mixed mode solid phase extraction and UPLC-tandem mass spectrometry with porous graphitic carbon column through systemic sample pre-cleanup procedure. Talanta 2015; 137: 109-119.
30. Lu S, Wu D, Li G, Lv Z, Gong P, Xia L, et al. Facile and sensitive determination of N-nitrosamines in food samples by high-performance liquid chromatography via combining fluorescent labeling with dispersive liquid-liquid microextraction. Food Chem 2017; 234: 408-415.
31. Jalili V, Barkhordari A, Ghiasvand A. A comprehensive look at solid-phase microextraction technique: A review of reviews. Microchem J 2020; 152: 104319.
32. Spietelun A, Marcinkowski Ł, de la Guardia M, Namieśnik J. Recent developments and future trends in solid phase microextraction techniques towards green analytical chemistry. J Chromatogr A 2013; 1321: 1-13.
33. Yamini Y, Rezazadeh M, Seidi S. Liquid-phase microextraction-The different principles and configurations. TrAC Trends Anal Chem 2019; 112: 264-272.
34. Sarafraz-Yazdi A, Amiri A. Liquid-phase microextraction. TrAC Trends Anal Chem 2010;29(1):1-14.
35. AMAYREH, C.B.Y. (2017). N-nitrosamine determination in aqueous samples with sonication and microextraction. United States, King Fahd University of Petroleum and Minerals. Acailable from: https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=US205086280&_cid=P10-LJPDZG-93228-1.
36. Davarani SSH, Masoomi L, Banitaba MH, Zhad HRLZ, Sadeghi O, Samiei A. Determination of N-nitrosodiethanolamine in cosmetic products by headspace solid phase microextraction using a novel aluminum hydroxide grafted fused silica fiber followed by gas chromatography–mass spectrometry analysis. Talanta 2013; 105: 347-53.
37. Cao Y, Shi LY, Zhou CF, Yun ZY, Wang Y, Zhu JH. Novel Amorphous Functional Materials for Trapping Nitrosamines. Environ Sci Technol 2005; 39(18): 7254-7259.
38. Miralles P, van Gemert I, Chisvert A, Salvador A. Stir bar sorptive-dispersive microextraction mediated by magnetic nanoparticles-metal organic framework composite: Determination of N-nitrosamines in cosmetic products. J Chromatogr A 2019; 1604: 460465.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]

39. Ahmadi M, Elmongy H, Madrakian T, Abdel-Rehim M. Nanomaterials as sorbents for sample preparation in bioanalysis: A review. Anal Chim Acta 2017; 958: 1-21.
40. Semyari M, Gill P, Kenari SA, Rafati A. A Label-Free Optical Nanobiosensor for Measurement of HbA1c via Portable Reader. Biointerface Res Appl Chem 2022; 13(3): 291.
41. Rafati A, Zarrabi A, Abediankenari S, Aarabi M, Gill P. Sensitive colorimetric assay using insulin G-quadruplex aptamer arrays on DNA nanotubes coupled with magnetic nanoparticles. R Soc Open Sci 2018; 5(3): 171835.
42. Mohammadi A, Gill P, Ebrahimnejad P, Abediankenari S, Kashi Z. DNA-based Nanostructures as Novelty in Biomedicine. Novelty in Biomedicine 2022; 10(1): 43-75 (Persian).
43. Dorosti N, Gill P, Rafati A. Aptamer-based hybrid nanomaterials for food safety assay. Int J Bio-Inorg Hybr Nanomate 2020; 9(3): 149-177 (Persian).
44. Gorski W, Cox JA. Amperometric Determination of N-Nitrosamines in Aqueous Solution at an Electrode Coated with a Ruthenium-Based Inorganic Polymer. Anal Chem 1994; 66(17): 2771-2774.
45. Mentana A, Palermo C, Iammarino M, Chiaravalle AE, Centonze D. Electroanalytical characterisation of nitrosamines in different mobile phases as supporting electrolytes. Microchem J 2021; 171(2): 106885.
46. Majumdar S, Thakur D, Chowdhury D. DNA Carbon-Nanodots based Electrochemical Biosensor for Detection of Mutagenic Nitrosamines. ACS Appl Bio Mater 2020; 3(3): 1796-1803.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]