

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
МАШИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Наташа М. Милојевић

**ОДРЕЂИВАЊЕ НИВОА
КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ГЛУКОЗЕ У ВОДЕНИМ
РАСТВОРИМА НА ОСНОВУ ПРОМЕНЕ
ОПТИЧКИХ ОСОБИНА КОНТАКТНИХ
СОЧИВА ДОПИРАНИХ
НАНОМАТЕРИЈАЛИМА**

докторска дисертација

Београд, 2013

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MECHANICAL ENGINEERING

Nataša M. Milojević

**DETERMINING THE LEVEL OF GLUCOSE
IN AQUEOUS SOLUTIONS BASED ON
CHANGES OPTICAL PROPERTIES OF
NANOMATERIAL-BASED CONTACT
LENSES**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2013

Комисија за преглед и одбрану:

Ментор: др Ђуро Коруга, Редовни професор
 Машински факултет Универзитета у Београду

Чланови комисије: др Александар Седмак, Редовни професор
 Машински факултет Универзитета у Београду

 др Лидија Матија, Ванредни професор,
 Машински факултет Универзитета у Београду

 др Божица Бојовић , Доцент,
 Машински факултет Универзитета у Београду

 др Јована Симић-Крстић, научни саветник
 Машински факултет Универзитета у Београду

Датум одбране:

Предговор

Овај рад је настао после вишегодишњег истраживања на Машинском факултету Универзитета у Београду под руководством професора др Ђуро Коруге, редовног професора Машинског факултета у Београду.

Експериментално истраживање је извршено на Машинском факултету у Београду, у оквиру Nanolab-а, на модулу за Биомедицинско инжењерство, под руководством проф. др Ђуре Коруге, коме се овом приликом захваљујем на продуктивној и успешној сарадњи. Истовремено се захваљујем на подршци при експерименталном истраживању сарадницама у Nanolab, лабораторији на Машинском факултету у Београду, Јоване Шакоте Росић, Јелене Мунђан и Александри Дебељковић. За карактеризацију биоматеријала примењене су како класичне спектроскопске методе (УВ-ВИС и НИР), HAMAMATSU, Јапан, тако и савремена опто-магнетна спектроскопска (ОМС) метода, В-53, MySkin, USA. Успешна сарадња са италијанском компанијом SOLEKO™ (Милано, Италија) у производњи хидрофилних нанофотонских материјала је омогућила истраживање на неким контактним сочивима.

Београд, октобар, 2013.

Наташа М. Милојевић

ОДРЕЂИВАЊЕ НИВОА КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ГЛУКОЗЕ У ВОДЕНИМ РАСТВОРИМА НА ОСНОВУ ПРОМЕНЕ ОПТИЧКИХ ОСОБИНА КОНТАКТНИХ СОЧИВА ДОПИРАНИХ НАНОМАТЕРИЈАЛИМА

Резиме: Предмет ове дисертације је истраживање како наноструктурни материјали уграђени у мека контактна сочива богата водом утичу на промену видљивог спектра под утицајем различитих концентрација глукозе у води, полазећи од чињенице да је мерење концентрације глукозе у воденим растворима на бази материјала контактних сочива основа за мерење глукозе у сузном филму и крвном суду ока. Конвенционалне методе одређивања глукозе у крви су инвазивне и скупе те истраживање примена неинвазивних метода постаје веома актуелна област проучавања што се може уочити и кроз пораст патентне документације из ове области. У основни материјал меких контактних сочива SL38 додати су фулеренски наноматеријали фулерен C_{60} (fullerene), фулерен хидроксилат $C_{60}(OH)_{24}$ (fullerenol) и фулерен метаморфен хидроксилат $C_{60}(OH)_{12}(OC_4N_5H_{10})_{12}$ (metformin hydroxylated fullerene). Посматрана су три различита раствора концентрације глукозе 5mmol/l, 10mmol/l и 15mmol/l. Фулерени су коришћени због својих добрих трансмисионих карактеристика у области ултраљубичасте, видљиве и блиске инфрацрвене светлости. Овако допирана нанофотонска контактна сочива представљају биосензоре за континуирано, неинвазивно праћење нивоа глукозе која се налази у сузама. Нанофотонична контактна сочива и контактна сочива израђена од основних материјала су потопљена у растворе током одређеног временског периода, са циљем да се утврди њихов утицај на растворе глукозе. Резултати испитивања ново добијених сочива ОМС методом показују да интензитет помераја зависи од концентрације глукозе, али и времена утицаја глукозе на испитивано сочиво. Помоћу УВ-ВИС спектроскопије детектоване су апсорпционо/трансмисионе карактеристике за сваки испитивани случај и на основу добијених спектра дата је анализа контактних сочива која боље оптички реагују на дату концентрацију глукозе.

Добијени резултати истраживања омогући ће даља *in vivo* истраживања идентификације глукозе у сузном филму.

Кључне речи: контактна сочива, наноматеријали, фулерени, оптомагнетна спектроскопија, глукоза, патентна документација

Научна област: Машинство

Ужа научна област: Биомедицинско инжењерство

УДК: 66.017/.018:546.26]:616.7(043.3) 681.784(043.3)

DETERMINING THE LEVEL OF GLUCOSE IN AQUEOUS SOLUTIONS BASED ON CHANGES OPTICAL PROPERTIES OF NANOMATERIAL-BASED CONTACT LENSES

Abstract : The aim of the dissertation is to study nanostructured materials embedded in soft contact lenses rich in water which resulting in changes in the visible spectrum under the influence of different concentrations of glucose in water, proceeding from the fact that the measurement of the concentration of glucose in the aqueous-based contact lens materials basis for the measurement of glucose in the tear film of the eye and the blood vessel. Conventional methods for determining glucose levels are invasive and expensive, therefore the application of non-invasive method becomes very actual area of study which can be seen in the increase of patent documents in this field of research. In the basic material of soft contact lenses SL38 were added the fullerene C_{60} , fulleranol $C_{60}(OH)_{24}$ and metformin hydroxlate fullerene $C_{60}(OH)_{12}(OC_4N_5H_{10})_{12}$. The study focused on three different glucose concentrations 5mmol / l, 10mmol / l and 15 mmol / l. Fullerenes were used because of their good transitive characteristics in ultraviolet, visible and near infrared light spectrums. Such doped nanophotonic contact lenses are biosensors for continuous, non-invasive glucose monitoring, which can be found in tears. The nanophotonic contact lens and contact lens made from base material were dipped in solutions over a specific period of time, in order to determine their influence on the glucose solutions. Test results obtained by OMS were observed that the intensity of the shift depends on the concentration of glucose, and time the influence of glucose to the tested lens. By using UV-VIS spectroscopy have been detected the absorption / transmission characteristics of each case and related to the obtained spectra, contact lenses have been analyzed according to the optically better respond to a given glucose concentration. The results of research will enable further in vivo studies of identification of glucose in the tear film.

Keywords: contact lenses, nanomaterials, fullerenes, opto-magnetic spectroscopy, glucose, patent documentation

Scientific field : Mechanical Engineering

Special topics: Biomedical Engineering

UDK: 66.017/.018:546.26]:616.7(043.3) 681.784(043.3)

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	1
1.1. Предговор.....	1
1.2. Нанотехнологија и наноматеријали.....	4
1.3. Природа као модел – нано-истраживања.....	7
1.4. Претраживање патентне документације.....	14
1.4.1 MIMOSA RS.....	18
1.4.2 Espacenet.....	19
1.5. Нанотехнологија у патентној документацији.....	21
1.5.1. Нано-новост и величина.....	23
1.5.2. Нано-инвентивни ниво.....	24
1.5.3. Нано-обелодањивање.....	25
1.6. Преглед патентног информационог система водећих компанија из различитих области примене нанотехнологија.....	26
1.7. Истраживање примене нанотехнологија у патентној документацији.....	34
1.7.1 Нанобиотехнологија или нано-медицина (B82Y5).....	36
1.7.2 Примена нанотехнологије у биомедицинским истраживањима.....	40
1.8. Главне фазе прогреса у нанотехнологији.....	47
2. ПРЕДМЕТ ИСТРАЖИВАЊА.....	49
2.1. Сочива и глукоза.....	49
2.2. Дијабетес.....	51
2.3. Анатомија и физиолошке функције ока.....	55
2.4. Технике неинвазивног праћења глукозе.....	59
2.4.1. Патентна документација за минимално инвазивну и неинвазивну детекцију глукозе у крви 64	
2.4.2. Ензиматска транскутана електрода - минимално инвазивна.....	64
2.4.3. Микродијализа – GlucoDay Menarini - минимално инвазивна.....	66
2.4.4. Реверзна ионофореза - минимално инвазивна.....	67
2.4.5. Nano-tetherball biosensor.....	69
2.4.6. The Accu-Chek Aviva Nano system , Roch Diagnostics.....	70
2.4.7. Детекција глукозе у сузама - Contact lens integrated with a biosensor for detection of glucose and other components in tears; CA2683467.....	74
2.5. Кратак историјски развој контактних сочива.....	76

2.6.	Утицај глукозе на крвне судове - крутост артерија.....	82
3.	УОЧАВАЊЕ ПРОБЛЕМА И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА.....	91
3.1.	Континуирано мерење глукозе у крви.....	91
3.2.	Очна водица и глукоза	94
3.3.	Циљ истраживања	98
4.	МАТЕРИЈАЛ.....	100
4.1.	Важне особине материјала за контактна сочива.....	101
4.2.	Фулерени C_{60}	104
4.3.	Фулеренол $C_{60}(OH)_{24}$	105
5.	МЕТОДЕ И ТЕХНИКЕ ИСТРАЖИВАЊА.....	106
5.1.	Спектроскопија.....	106
5.2.	Опто-магнетна спектроскопија	111
5.3.	Спектроскопије: UV–VIS и NIR.....	114
6.	РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА.....	119
6.1	Поларизација светлости и оптичка активност глукозе.....	119
6.2	Анатомија и особине људског ока са становишта мерења поларизације.....	125
6.2.1	Дејство поларизације у предњој комори ока.....	126
6.2.2.	Индекси преламања светлости у појединим деловима ока.....	127
6.2.3	Navarro модел.....	129
6.2.4	Тангентни пут и Брустер шема.....	132
6.2.4.1.	Приступ тангентног пута	132
6.2.4.2.	Брустер шема.....	133
6.2.4.3.	Сензори глукозе засновани на Брустер шеми	138
6.3	Протокол експеримента	142
6.3.1	Оптомагнетна спектроскопија	142
6.3.2	УВ-ВИС-НИР Спектроскопија	144
6.4	Анализа дијаграма и дискусија.....	146
6.4.1	Оптомагнетна спектроскопија	146
6.4.2	УВ-ВИС-НИР Спектроскопија	171

7. ЗАКЉУЧАК	185
ЛИТЕРАТУРА.....	189
ПРИЛОЗИ	198

1. УВОД

1.1. Предговор

Предмет ове докторске дисертације је одређивање нивоа концентрације глукозе у воденим растворима на основу промене оптичких особина контактних сочива допираних наноматеријалима а у циљу истраживања и развоја нове врсте материјала за израду меких контактних сочива допираних наноматеријалима као допринос неинвазивног праћења глукозе код дијабетиса.

Табела 1. Неки од система праћења глукозе у крви [54]

<i>Proizvođač</i>	<i>Glukoza sistem</i>	<i>Tip sistema</i>
Bayer	Glukometar Espirit i Espirit 2 Glukometar Elite i Elite XL ¹ Glukostix	Biosenzor Biosenzor Vizuelan
Cygnus	Glucowatch Biographer ³	Neinvazivan
DiagnoSys Medical	Prestige Smart Sistem	Refleksija
HemoCue	HemoCue B GL ^{1,2}	Apsorbancija
Hypoguard	Supreme Petit Hypoguard Supreme	Refleksija Vizuelan
LifeScan	PocketScan One Touch Ultra ⁴ InDuo ⁴	Biosenzor Biosenzor Biosenzor
MediSense	Precision QID Precision P ^{1,2} Optium ⁵ SoftSense ⁴	Biosenzor Biosenzor Biosenzor Biosenzor
Menarini Diagnostics	Glucomen Glyco Glucomen PC	Biosenzor Biosenzor
Roche (ranije Boehringer Mannheim)	Accu-Chek Active Accu-Chek Compact Accu-Chek Advantage Accu-Chek Inform ^{1,2} Accutrend GC Glucotrend Premium ² BM-Test 1-44	Refleksija Refleksija Biosenzor Refleksija Refleksija Refleksija Vizuelno
TheraSense	FreeStyle ⁴	Kolorimetrija

Primedbe: ¹Samo za profesionalnu upotrebu, ²Za dobijanje dodatnih podataka, ³Neinvazivno kontinualno praćenje gluкоze, ⁴Mogućnosti za alternativno testiranje, ⁵Mogućnost merenja ketona u krvi.

Центри DCCT (Diabetes Control and Complication Trial-Centar)- Центар за контролу *diabetes mellitus*-а [52] и истраживање компликација и UKPDS (UK Prospective

Diabetes Study)- Центар за проспективне студије *diabetes mellitus*-а у Великој Британији, [53] истакли су важност континуираног праћења концентрације глукозе у крви код дијабетичара. Неки од система праћења глукозе у крви дати су у табели 1. Способност мерења и праћења концентрације глукозе неинвазивним приступима би значајно утицало на лечење дијабетеса.

Истраживања у овом докторском раду припадају научном подручју биомедицинског инжењерства, а у ужем смислу третирају проблематику примене наноматеријала тј. фулерена у добијању нових врста биокомпатибилних материјала за производњу контактних сочива ради утврђивања који нанофотонски материјал контактних сочива најбоље оптички реагује на дату концентарцију глукозе. Истраживање треба да допринесе бољем познавању интеракције светлости и меких контактних сочива када се у њима налазе наноструктурни материјали, односно када долази до интеракције наноструктурног материјала и глукозе у различитим концентрацијама. Циљ је да се развију нове врсте материјала, додавањем фулерена и његових деривата у структуру полимера, који би побољшали оптичку трансмисију видљивог и блиско видљивог дела електромагнетног спектра. Фулерени представљају алотропске модификације угљеника чије се физичке особине знатно разликују од графита и дијаманта као класичних алотропских модификација угљеника. Молекули фулерена се могу „прикачити“ за полимере ковалентним и нековалентним везама и тако утицати на резултујућа својства новодобијеног материјала.

Истраживање у раду користи решења из патентне пријаве *Apparatus for harmonizing light*, US 2008/0286453 A1, проф. др Ђуре Коруге, ментора ове дисертације. У поменутој патентној пријави дато је решење филтера за конвертовање дифузне светлости у хармонизовану светлост, тј. светлост која по таласним дужинама много више одговара оку. Овај оптички филтер је представљен у форми паралелне плоче од оптичког материјала на чије површине је нанет слој фулерена C60 као танак филм. Дебљина слоја је 10-500 nm. Проналазак је класификован U.S. Classification: 427/162; 351/44; 977/734. (Прилог 37). Експериментално истраживање је извршено на

Машинском факултету у Београду, у оквиру Nanolab-а, на модулу за Биомедицинско инжењерство, под руководством проф. др Ђуре Коруге. Успешна сарадња са италијанском компанијом SOLEKO™ у производњи хидрофилних нанофотонских материјала је омогућила истраживање на меким контактним сочивима.

Докторска дисертација је подељена у седам основних поглавља:

1. У *Уводу* дисертације обрађене су теме: нанотехнологија и наноистраживања са посебним освртом на патентну документацију и алате њеног претраживања. Истраживање примене нанотехнологије у патентној документацији говори о тренду будућих истраживања и примене нанотехнологија. Дат је преглед патентног информационог система водећих компанија из различитих области примене нанотехнологија, као и осврт на главне фазе прогреса у нанотехнологији. Дефинисана је класа патената из области нанобиотехнологије и биомедицине B82Y5 и дат преглед примене нанотехнологије у биомедицинским истраживањима.

2. У поглављу *Предмет истраживања* укратко су представљене следеће теме: дијабетес, анатомија и физиологија људског ока; историјат развоја, производње и примене контактних сочива, као и њихове особине. Технике неинвазивног праћења глукозе, патентна документација за минимално инвазивну и неинвазивну детекцију глукозе у крви и технике праћења глукозе у сузама.

3. У поглављу *Уочавање проблема и циљеви истраживања* обрађене су теме које обухватају: проблем сензитивности ока за одређене таласне дужине; трансмисију светлости кроз меко контактано сочиво, класично и меко која у свом саставу има дефинисане наноструктурне материјале и каква је промена видљивог спектра меких контактних сочива са и без наноструктурних материјала у њима под утицајем различите концентрације глукозе у течности. На основу уочених проблема дефинисани су циљеви истраживања, процене могућности примене меких контактних сочива са наноструктурним материјалима у реалним условима код дијабетичара..

4. У поглављу *Материјал* представљене су особине и поступак добијања стандардних и нанофотонских материјала за израду контактних сочива, а дат је и преглед досадашњих истраживања.

5. У поглављу *Садржај, методе и технике истраживања* дат је приказ опреме и објашњене су методе спектроскопије УВ-ВИС, НИР и опто-магнетне спектроскопије (ОМС). Представљена је опрема и поступак обављених мерења.

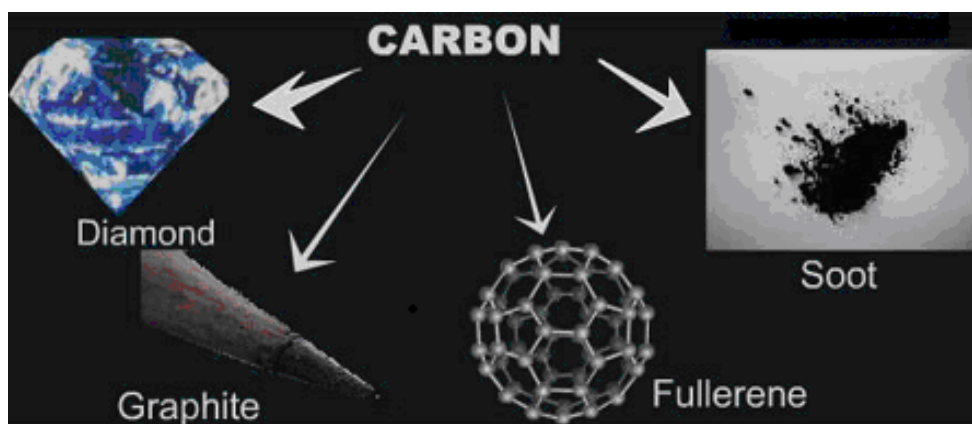
6. У поглављу *Резултати и дискусија* презентовани су комплетни резултати лабораторијских мерења, обрада резултата мерења и њихово представљање ради поређења кроз табеле и дијаграме. Очитани резултати су обрађени и представљени кроз максималне, минималне и просечне вредности таласних дужина и интензитета пикова, уз податке стандардне девијације. Дат је протокол експеримента и веза поларизације светлости и оптичке активности глукозе са становишта анатомије људског ока.

7. У поглављу *Закључак* дати су главни резултати истраживања добијени у току рада и донет закључак о нивоу остварених циљева постављених на почетку истраживања, као и научном доприносу резултата тих истраживања.

1.2. Нанотехнологија и наноматеријали

Реч *нано* потиче од грчке речи *nanos*, што значи „патуљак“. Користи се као предзнак за мерну јединицу нанометар, која као и *кило* или *мили*, означава експонент за основу 10. Нанометар дакле означава 10^{-9} метра. Важно је нагласити да ова скала одговара атому који је основни део сваке материје. Примера ради, најједноставнији је атом водоника чије су димензије око 0,1 нанометра, а црвено крвно зрнце је хиљадити део нанометра. Уопштено, нанотехнологија је било која технологија која може да ради са величинама мањим од милијардитог дела метра. Она не само да управља

појединачним атомима већ решава проблем производње и коришћења уређаја чије су димензије мање од 100nm. Циљ је могућност управљања материјалима у нановеличини ради стварања структура која имају нова својства. Управо због своје величине, облика и састава својства материјала у нановеличини се битно разликују од својстава истог материјала у уобичајеној величини. Сматра се да је све састављено од свега 92 различитих атома. Нанотехнологија покушава одговарајуће атоме и молекуле сложити у зависности од жељене структуре.

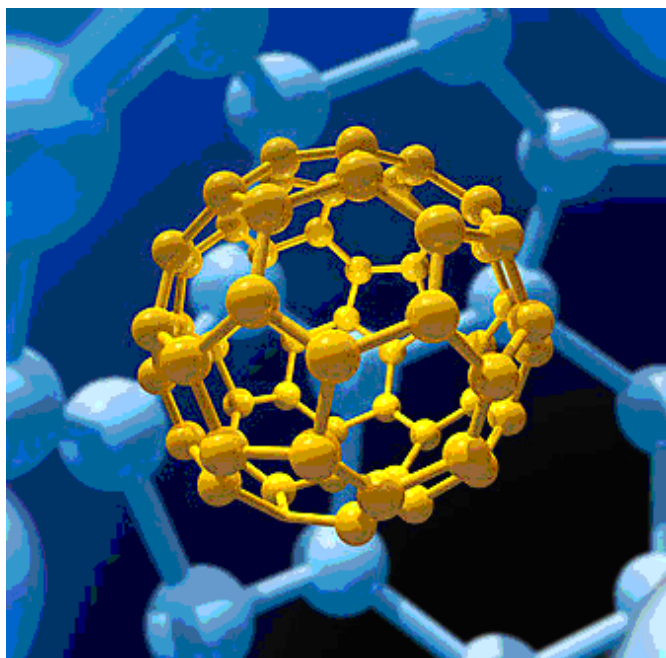


Слика 1.1 Алотропске модификације угљеника [1]

Циљ је стварање различитих жељених структура у складу са законом физике и хемије постављањем сваког појединачног атома на одговарајуће место водећи рачуна о економичности. Нпр. све што је потребно за дијаманте налази се у угљенику, само што атоме треба другачије распоредити. Добитник Нобелове награде за хемију 1996. године, проф. Richard Smalley, за откриће молекула C_{60} , желећи да комерцијализује свој проналазак, заступао је теорију да нанотехнологија, првенствено соларна нанотехнологија, може одиграти велику улогу у решавању енергетске и еколошке кризе. (Слика 1.1)

Још 1959. године добитник Нобелове награде за физику Richard Feynman је први кренуо са проучавањем смисла управљања материјом реда величине нанометра, као и могућност прављења минијатурних система сматрајући да принцип физике не говори

против могућности померања материје атом по атом. Позната је реченица физичара Richard Feynman-а „*На дну посуде има највише места*“, који је још давне 1959. године званично позвао астрономе, физичаре и математичаре да се окрену посматрању на скали нано мерних јединица. Уколико би се честице угљеникових атома у чађи понашале исто као и лопте од 60-ак угљеникових атома, ткз. Buckyball, нанотехнологија не би била толико значајна. Молекул овог типа садржи најмање 60 атома угљеника, распоређених у структури пентагона и хексагона, формирајући облик фудбалске лопте. (Слика 1.2)



Слика 1.2 Buckyball fullerene [2]

Пошто честице у нано размери се понашају другачије него материјали у макроразмери, утврђено је да је наносвет необична граница између подручја појединих атома који се понашају по начелима квантне механике и макросвета у коме особине материјала зависе од колективног понашања атома и молекула. Значи може се рећи да се нанотехнологија бави понашањем и коришћењем појединачних атома и молекула и њиховим међусобним утицајима. Тако нпр., особине угљеникових наноцеви зависе од тога како су постављени атоми угљеника у

наноцеви. Могу се поставити тако да се добије материјал стотину пута чвршћи од челика и шест пута лакши, што даје широки дијапазон примене [3].

Међутим, иако говоримо о нанотехнологији, смисао подразумева оно што се однедавно зове МНТ-молекуларна нано технологија. Овом врстом технологије уместо атома, све структуре граде се искључиво молекулима. Стубови развоја нанотехнологије су физика, хемија, биологија, генетика, информатика и микроинжењеринг. У новије време она се из тог разлога додатно класификује на *суву*, када се ослања на физику, механику и микроинжењеринг и *влажну*, која се више бави генетиком и биологијом.

1.3. Природа као модел – нано-истраживања

Као што је већ наглашено, нанотехнологија је нова мултидисциплина наука која уједињује више области и најзаступљенија истраживања су у електроници чији је циљ умањивање микрочипова, хемији са циљем производње сложених једињења, микробиологији која проучава животне функције микроорганизама и изучава структуре ДНК. Упркос ранијим очекивањима да ће нанотехнологија направити брз продор у свим научним дисциплинама, дошло је до успоравања пласирања нових нанопроизвода на тржиште као и њихова детаљнија анализа.

Поред проблема отежане производње нанопроизвода, пошто се наночестице понекада понашају непредвиђено и пошто много тога још није истражено, даје се посебан акценат на могућу штетност нанопроизвода, те су и истраживања много дуготрајнија. Процес добијања одобрења и атеста је врло често спорији од истраживања и производње. Додатни проблем је што су истраживања у области нанотехнологија скупа, захтевају сложену опрему и комплексна истраживања. За сада се може рећи да у нанотехнолошка истраживања највише улажу САД, Кина, Јужна Кореја и друге развијене државе. Као што је већ наглашено, циљ је створити наноматеријале необичних својстава који се могу ефикасно искористити. Поред

материјала који је чвршћи и лакши нано-жице омогућавају брз проток информација. Рачунска индустрија се из тог разлога већ приближила нано-свету, кроз интернет и у свим делатностима у којима се користе рачунари.

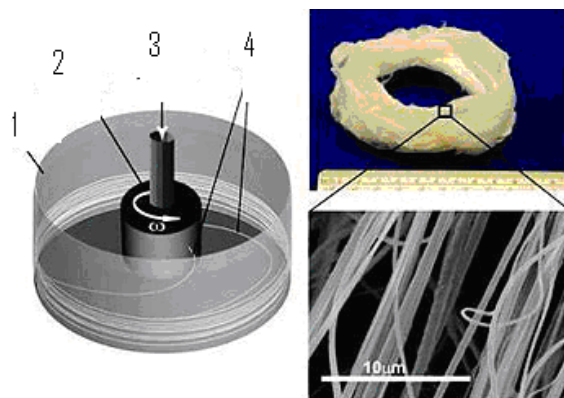
Велика примена нанотехнологија очекује се у медицини. Посебно направљене наноцеви осетљиве на присутност одређених аномалија могу бити корисне у дијагностици. Нано-скенери могу регистровати врло мале промене у телу и на време дијагностиковати одређене болести. Затим, одређене наночестице се могу прецизније поставити у оболеле делове тела и омогућити веће дејство лека. Тако златне наночестице служе за уништавање станица тумора. Те честице окружују туморозну станицу, тако да се не може делити, а загревањем станица се брзо уништава. Наноматеријале није лако произвести. Начелно постоје два приступа. *Top-down* приступ који је данас доминантнији у нанопроизводњи и подразумева уситњавање већег комада материјала. У такве методе спада верзија фотолитографије која се користи у производњи микропроцесора за рачунаре. Други приступ је да се од појединачних атома и молекула праве наночестице. *Bottom-up* приступ у основи се састоји од низа хемијских реакција којима се формирају наночестице [4].

Посетом **Deutsche Museum** у Минхену, може се видети да досадашњи начин проучавања нанотехнологије сматра да питање величине материјала изузетно утиче на његова својства. Материја се на наноскали понаша на специфичан начин. Својства површине предмета (пријањање, хемијске реакције,...) одређују његово понашање. Што је предмет мањи то му је површина већа у односу на запремину. Проучавање хемијских веза је изузетно важно када су у питању нанонауке. Постоји више врста хемијских веза различитог интензитета и особина. Те особине одређују и просторне форме молекула. Једна од најјачих веза између два атома је *ковалентна веза*. Та веза се ствара захваљујући размени једног или више електрона. Јонска веза је сличне јачине, али се њене особине веома разликују. Позитивни и негативни јони се привлаче. Вода може да проузрокује ткз. кратак спој у јонској вези у тој мери да материја која је спојена таквим везама може да се растопи, као нпр. со. Водонична

веза иако слаба даје води изузетна својства. Вода апсорбује много топлоте када испарава, док је лед лакши од воде и плута на њеној површини. Ове особине су незаобилазне у живом свету. Хидрофобна веза није права атомска веза, већ је последица водоничне везе. Захваљујући њој се уље одваја од воде и она је веома слаба. Van der Valsova веза је једна од најслабијих веза. Откривено је да једна врста малих гуштера званих *gecko* користе ову силу да би ходали по плафону. Скорија истраживања на пољу мерних метода показала су да наноматеријали већ постоје у природи. У Deutsche Museum у Минхену су изложене такве биљке и животиње, као подстицајни модел истраживачима из области нанотехнологије да се окрену природи као моделу. Откриће да неке биљке и животиње користе својства наноматеријала од којих су састављене, неки научници покушавају да репродукују производњом сличних наноструктура.

Тенденција је боље разумевање природних појава, искоришћавање постојећих механизма у природи у циљу директне примене у разним технолошким областима. Такав приступ је познат као *biomimetizam*. Њен приступ је да се позива на оно што је познато у природи, али не оно што се тиче организама већ њихових функција. Уколико се истражује десалинизација, непромочивост, пријањање, аеродинамизам истраживачи из области нанотехнологије се окрећу научним чланцима који описују на који начин одређени организми решавају тај проблем. Из тог разлога често се *biomimetizam* дефинише као пут ка рехабилитацији биологије. Проучавајући лист лотоса као симбол чистоће у Азији дошло се до нових сазнања која су довела до стварања нових проналазака [5]. Заправо површина листа лотоса састоји се из микро и нано структура које се међусобно преклапају и надовезују правећи такве превоје да је укупна површина лотоса максимално заштићена од додира па и капима воде. Капи се сливају по површини, повлачећи са собом нечистоће и не остављајући скоро никакав траг. Биљка лотоса је организовала самочишћење на основу нано-микро структура.

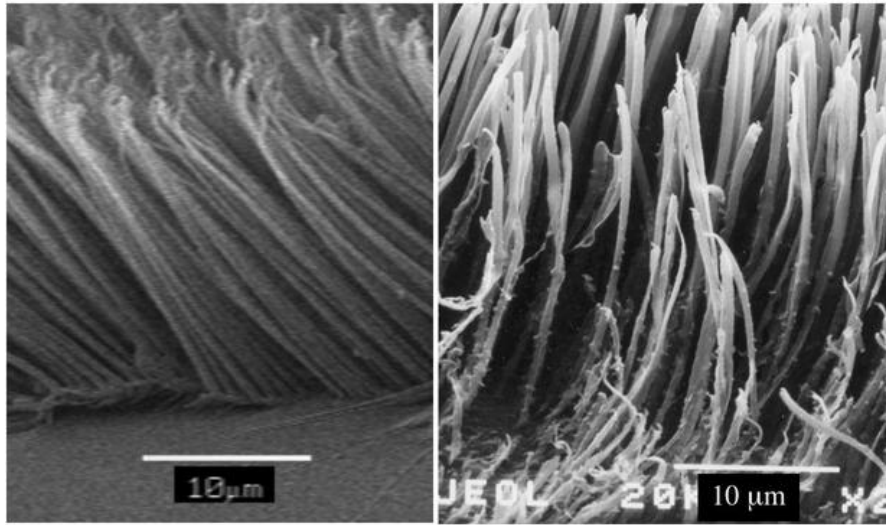
Уређај који врти, истеже и избацује 100-нанометарске пречника влакна (4), на бази полимера (3) користећи ротациони добош(1) и млазнице(2) – слично као машина за производњу шећерне вуне. (Слика 1.3)



Слика 1.3 Модел настанка нановлакна [25]

Овакав приступ доводи до настанка нано влакана, које су искоришћене у производњи свилених тканина које су биле познате да лако упијају нечистоће. Већина нечистоћа се трајно задржава на свиленој тканини и не може се уклонити ни једним средством. Ова иновација решава проблем не задржавања нечистоћа на тканини те се користи и у производњи заштитних одела која су намењена за рад са опасним течним материјама. Проналазачи из области керамике су искористили овај модел ради добијања нано-плочица и нано-грађевинског материјала. Циљ је био могућност спирања нечистоћа са плочица у купатилу или спољних зидова куће, али без задржавања воде, а самим тим и влаге.

Gecko гуштер представља најтежу животињу која може да се држи за зидове и плафон при чему су му ноге изнад главе. То је разлог због чега су научници интензивно истраживали лепљив систем сићушних длака на његовим ногама. (Слика 1.4). На једном прсту Gecko-а налази се милијарду малих лепљивих длака, димензија око 200nm ширине и дужине.



Слика 1.4 Модел Gecko [6]

Тим длакама је он у директном физичком контакту са својим окружењем. Закључено је да је облик влакана такође значајан. Посебно јако пријањање (лепљење) се постиже уколико крајеви длачица имају облик лопатица. Посебна истраживања колико и како су стопала Gecko еволуирала до оптималне снаге лепљења каква је данас, доводи до иновација како у области развоја система вештачког сувог лепљења. Потенцијална примена се креће од заштитних фолија за осетљиве наочаре или магнета за фрижидер [6].

У наставку даљих истраживања, 2005. године Max Planck Institute for Metals Research in Stuttgart, научници су утврдили да за макроскопске елементе овај оптималан облик длачица ради јачег пријањања може да буде непоуздан, јер снага пријањања је осетљива на мале геометријске варијације [9]. Показало се да се ово ограничење може отклонити путем смањења величине. Кључни резултат овог истраживања је откриће да постоји критична контакт величина око 100nm при коме се може постићи поуздано пријањање независно од малог одступања у облику контактне површине. Што су величине мање, мање је важан облик оптималног контакта. У стручној литератури објављују се резултати истраживања. Пошто из области нанотехнологије најчешће више проналазака из различитих научних дисциплина чине један нано-

проналазак, често се у патентној документацији подносе више патентних пријава према научним дисциплинама. За такве ситуације, када су истраживања завршена, резултати објављени у стручној литератури и поједине патентне пријаве за заштиту проналазака поднете, ткз. Рана фаза, од изузетне важности је комбиновање података и информација добијених претраживањем патентне документације и литературе.

Нанотехнологија има велики потенцијал и значај на пољу биоматеријала, биомедицинских истраживања као и клиничке примене првенствено због својих сличних димензија биолошким ентитетима као што су ћелија, ДНК, органела и сл. [26]. Наноструктуре својим посебним особинама повећавају ефикасност и прецизност како медицинске дијагностике, тако и терапије на нивоу појединачних молекула [27]. Разлика метода конвенционалне медицине и наномедицине је у приступу ћелијама које треба уклонити. Уместо хирушки, радиотерапијом и/или хемотерапијом, наномедицина покушава да отклони само одређене ћелије или их регенерише системом ћелија по ћелија [28].

Уколико је потребно истражити област нанотехнологије као спрегу науке и технологије, а везано је за почетну идеју која решава неки проблем или идеју насталу из одређене потребе, креће се са библиотеком, стручним књигама, Интернетом, разним публикацијама. Може се сматрати да скоро свака претрага почиње чувеним претраживачем google.com. Коришћење овог претраживача је тако масовно да је употреба већине других претраживача интернета смањена (yahoo.com, ask.com, cuil.com, yandex.com, baidu.com...). Чак и водеће истраживачке компаније користе google.com као почетни корак претраге.

Проучавајући рад најугледнијег центра за трансфер технологије из Оксфорда, **ISIS Innovation Ltd, Oxford University**, може се уочити колики значај је дат претраживачу google.com. Поред претраживања база патентних пријава, **ISIS Innovation Ltd** користи и друге претраживаче у циљу процене вредности проналазка која је у коорелацији са проценом тржишта. За сваку кључну реч овај претраживач

ће дати више страница резултата односно напредном претрагом и избором *pdf* формата могу се наћи водећи стручни текстови за изабрану научну област, нпр. нанотехнологију. Такође се користи и **Google Scholar**, специјализовани Google-ов претраживач за стручне чланке. Међутим *google.com* није свемогућ и везано за стручне и научне информације веома је корисно искористити и неке друге претраживаче или неки други начин претраживања како би се дошло до жељених информација.

Претраживачем **Cobbis** може се извршити претрага библиотека Србије. Без обзира на резултате претходног претраживања, за одређене научне области може бити од великог значаја преглед старе литературе архивиране у библиотекама. Овај претраживач има у својој бази каталог књига и представља удружен ресурс библиотека у систему научних и технолошких информација.

ISI Web of Knowledge омогућава приступ различитим информацијама из природних и друштвених наука. Преко 3800 институција из 98 земаља има приступ овом извору. Ова платформа обезбеђује приступ водећим светским, цитираним базама података у периоду од пре 100 година. Цитати су битни јер симболизују удружене научне идеје. Омогућавају кориснику да направи експлицитну везу између текућег и претходног истраживања научних радова.

ScienceDirect је мултидисциплинарна база података која покрива 24 научних поља. Иако је основана 1997. године, данас нуди претрагу према научној области и периоду публикације више од 10,700,000 водећих часописа, референтних радова, приручника и књига. Ово су само неки од мноштво претраживача који се могу користити као средства за добијање битних информација о стању технике. Уколико погледамо појмове за претраживање који се односе на наслов, поднаслов, аутора, кључне речи, кратак опис публикација, могућност ограничења датума, области као и претраживање фраза код појединих претраживача, може нам се учинити да је овај начин претраге идеалан и сигуран у смислу налажења релевантних публикација.

Међутим, иако се трудимо да појмове који се користе за претраживање прецизно дефинишемо, често не долазимо до жељеног резултата услед непостојања адекватне комбинације упита према техничком решењу односно проблему.

Конвенционално претраживање базе података засновано је на текстуалном упиту најчешће на основу кључне речи. Међутим, субјективни доживљај једног истог појма, чак и техничког се врло често разликује, зависно од корисника. На пример, појам „уређај“ се може дефинисати и као „машина“ и као „справа“. Различит начин изражавања доводи до немогућности свеобухватног претраживања, посебно када су у питању интердисциплинарне научне области, као што је нанотехнологија која укључује физику, хемију, биологију, науке о материјалима, као и широк скуп инжењерских дисциплина. Све то доводи до непостојања конкретног речника, а самим тим ни конкретних кључних речи које препознају тај речник.

1.4. Претраживање патентне документације

У 15-ом веку Венеција је била веома важан центар уметности, науке, трговине као и дружења. Многи проналазачи су у то време живели у Венецији. Препознавши неопходност, држава 1474. године доноси први Закон за заштиту права проналазача. Тај венецијански закон је дозвољавао свакоме, без изузетака, да свој проналазак уколико је применљив, региструје и тиме добије искључиво право. То је подразумевало потпуно располагање проналаском, али и истовремено заштиту од копирања или неовлашћеног продавања и производње. Та заштита је од самог почетка била ограничена на двадесет година, након чега проналазак постаје доступан свима и губи привилегије патента.

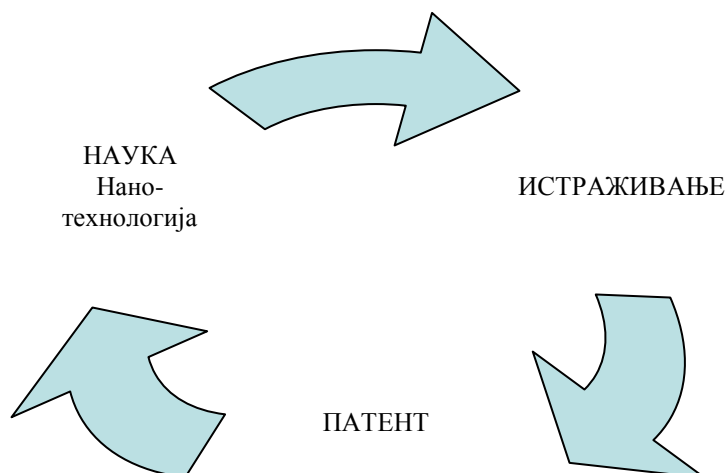
У патентној терминологији ранијих времена могао се наћи израз „заштита проналазача“, док се данас среће израз „заштита проналаска“. Како год, патентни закони како су данас дефинисани штите и проналазак и самог проналазача. У замену за заштиту, проналазачи обелодањују свој проналазак у оквиру патентне пријаве

(техничке детаље, како проналазак функционише...), који будућим генерацијама проналазача и научника дају полазну основу за њихова даља истраживања.

Уколико би замислили три артикла који се користе сваки дан и замислимо какав живот би био да проналазачи тих артикала нису желели да поделе своје проналаске са остатком света, разумећемо важност подизање свести код људи да је цео свет једна кућа, која може опстати једино уколико се идеје и истраживања међусобно допуњују, усклађују и усавршавају. Иако је био познат као велики сликар и скулптор, Leonardo Da Vinci је био познат и као проналазач и то не једног, већ више уређаја. Умео је лако да разуме како поједине машине раде, тако да се и сам бавио открићем појединих, нпр. падобрана, летеће машине, опреме за рођење и др. Пре него што патенти заживе неки проналазачи чувају своје проналаске као тајну да не би били искоришћени или копирани. Тако се верује да је Da Vinci, водећи се истим страхом, написао резултате свог истраживања у свој нотес али унатрашке, да би отежао његово разумевање. Након тог открића и сумње, многи су покушали да направе модел проналаска какав је био описан у Da Vinci-јевом нотесу желећи тиме да потврде теорију настанка првог падобрана. Тек 2000-те године у Шведској је направљен крут пирамидалан падобран заснован на Da Vinci-јевим цртежима из 1485. Коришћена су само средства и материјали који су били доступни у време Da Vinciја и тако доказали да његов проналазак падобрана функционише. Званично први падобран открио је 1797. године Andre Jacques Garnerin, више од 300 година касније него што је Leonardo Da Vinci скицирао своју верзију. Поставља се питање како је историја могла да буде другачија да је Da Vinci поделио свој проналазак са остатком света.

Да би разумели повезаност патентних информација и нанотехнологије као науке најбоље је поћи од кључних појмова који дефинише науку као јединство **открића и доказа**. Патенти су извор знања, наука је жељна знања, а оба зависе од истраживања.

(Слика 1.5)

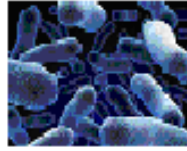


Слика 1.5 Зависност од истраживања

Када се идентификују потребне информације, одређује се стратегија њиховог претраживања, а затим се лоцирају извори и проналазе информације које се након тога користе, удружују и процењују.

Посматрано кроз патентну документацију, Microsoft је амерички софтерски гигант који највише улаже новца у науку и истраживање. Највећи европски инвеститор у науку и истраживање је фински произвођач комуникационих уређаја Nokia, док глобално највећа улагања у иновације у ЕУ су у енергетском сектору.

Многа научна открића, која се иначе Законом о патентима не могу заштитити, не би била откривена и доказана да се нису користили већ заштићени проналасци. Примера ради, микроскопом који се штити патентом проучавају се микроорганизми, доносе и доказују теорије – научна достигнућа, а микроорганизми имају широк дијапазон употребе, од производње јогурта, преко крема за лице, до производње лекова и хране.(слика 1.6)



Микроскоп
Микроорганизми
(Патент)

Наука-
сазнања о
Микроорганизмима

Производња(патент)

лека
јогурта
креме
хране

Слика1.6 Веза науке и патента

Чест пример је да се у циљу научних истраживања развија уређај или поступак битан за истраживање и доказивање одређених теорија не знајући да решење за тај проблем већ постоји у патентној документацији. Међутим, допринос патентне документације је и добијање идеје за стварање новог проналаска, усавршавањем већ постојећег или сазнање да ваш проналазак зависи од другог проналаска који је већ заштићен патентом.

Претраживањем патентне документације могу се избећи преклапања у истраживању, могу се добити идеје за решавање неког постојећег проблема, видети шта ради конкуренција, да ли постоји тржиште за одређени проналазак, наћи потенцијалне инвеститоре и кориснике лиценце и закључити да ли позиција неког проналаска оправдава трошкове патентирања. За разлику од литературе, патентну документацију претражујемо према техничком решењу које је описано у патентима и објављеним патентним пријавама. Поред техничких информација, претраживањем патентних докумената долази се и до библиографских информација (нпр. подносилац, проналазач, класификациони симбол, датум подношења пријаве, број документа...итд), које нам шире могућност даљег претраживања на основу нових

параметара. Легалне (правне) информације које се претраживањем патентних докумената добијају су релевантне за даље процедуралне одлуке везане за могућности коришћења таквог проналаска.

Пошто су патенти јавна документа, већина завода за патенте широм света нуде могућност консултације патентне базе података бесплатно. За одређене критеријуме заводи обезбеђују услуге решерша базе података за накнаду. Увидећи потребу и важност претраживања патентних база јављају се и приватне компаније које уз накнаду врше услуге претраживања база патентних докумената. Велики и популарни комерцијални понуђачи су Derwent (www.derwent.com), Dialog (www.dialog.com), STN (www.stn-international.de), Questel Orbit (www.questel.orbit.com/index.htm), Micropatent (www.micropatent.com), као и WIPS Global (www.wipsglobal.com), при чему је највећи Derwent.

1.4.1 MIMOSA RS

База података MIMOSA RS са библиографским подацима објављених патентних докумената нуди могућност претраживања коришћењем технологије MIMOSA. Резултати претраживања су повезани са припадајућим скенираним докуменатима. Подаци који се налазе у бази података MIMOSA RS покривају период од 1976. године до данас. Подаци у овој бази још нису комплетни и веома је важно нагласити да претраживање националне базе не обухвата целокупно стање технике.

По различитим критеријумима као што су коришћење кључних речи у наслову, по подносиоцу пријаве, носиоцу патента, проналазачима као и њиховом комбинацијом добијају се патентни документи који представљају најужи резултат претраживања. Мимоза - критеријум ST „Nano“ [10] (Прилог 1).

Патентна документација садржи многе информације које нису присутне ни у једној другој литератури. Предности при претраживању је постојање релативно

стандардизованог формата који обухвата: апстракт, библиографске информације, опис, патентне захтеве и у случајевима где је то неопходно цртеже који илуструју проналазак као и све податке о подносиоцу. Класификовани су према областима технике док је свака област дефинисана симболом Међународне класификације патената (МКП), те су на тај начин обухваћене скоро све области технике и технологије. Мимоза - критеријум РА „Nemofarm“ и ЕТ“nanodrops“ [10] (Прилог 2).

Пошто је нанотехнологија наука новијег датума у оквиру домаће базе још увек се класификује у зависности од области примене. То знатно отежава претраживање патентних докумената из области нанотехнологије и може довести до пропуштања свеобухватног претраживања уколико се претражује искључиво на основу МКП. Већи број патентних докумената је рекласификован али још увек се одређени број докумената који могу бити релевантни, могу наћи само при комбинацији критеријума претраживања, а не само кроз нову класу **B82** која дефинише нанотехнологије. МКП – критеријум, B82-Нанотехнологија[10] (Прилог 3). Из тог разлога, ради потпунијих резултата претраживања, уз критеријум класификације користе се и кључне речи које се најчешће налазе у апстракту или наслову патентног документа.

При претраживању патентне документације, поред неопходних информација битних за суштину проналаска, добијају се још мноштво других информација које нам говоре о трендовима истраживања, конкуренцији, потребама тржишта и могућим сарадницима у истраживању.

1.4.2 Espacenet

Поред националне базе врши се претраживање и других база патената. Једна од најчешће коришћених је **Espacenet**. Espacenet нуди слободан приступ више од 70 милиона патентних докумената у свету који садрже информације о проналасцима и техничким достигнућима од 1836. године до данас. Већина докумената представља објављене патентне пријаве наспрам мањег броја регистрованих патената. Важност

објављених патентних пријава је утолико већа када се зна да оне представљају обично прву објаву нових техничких решења и идеја, пре њихове објаве у другим часописима или јавним презентацијама, као и пре њихове реализације кроз производ на тржишту. Посебну важност Espacenet-а чини постојање информација о патентној фамилији која нам указује да ли је за исти проналазак тражена заштита у другим земљама. Информације о правном статусу и у којим земљама је патент у важности омогућавају идентификацију потенцијалних партнера у истраживању или пласирању новог производа.

Сваки патентни документ се може претражити на основу различитих критеријума. Патенти су класификовани према међународно признатим системима у којима су техничке области подељене у више подгрупа. Патентне пријаве се први пут објављују у року од 18 месеци од датума првог подношења и због тога често представљају прве расположиве објављене информације.

Smart Search дозвољава унос једне или више речи за претрагу. Такође, може се претражити патентна документација уношењем броја патентног документа, датума објаве, имена проналазача, имена подносиоца пријаве итд. Espacenet- Smart Search критеријум претраживања [10] (Прилог 4).

Quick Search дозвољава извођење једноставнијег претраживања коришћењем кључне речи, имена проналазача или фирме.

Number Search се користи уколико је познат број објаве патента, пријаве или приоритета.

Classification Search даје патенте документе који су класификовани према одређеној области технике. Од изузетног је значаја, јер поред претраживања стања технике може дати и орјентациону статистику која се односи на трендове истраживања.

Advanced Search даје могућност комплекснијег комбиновања критеријума. (Слика 1.14.). Напредно претраживање се користи уколико се комбинују различити критеријуми за претрагу као што су кључне речи, број пријаве, приоритетни број, проналазач, подносилац пријаве итд.

1.5. Нанотехнологија у патентној документацији

Нанотехнологија је област која се убрзано развија и сматра се да ће бити једна од кључних технологија 21. века. Број европских пријава за проналаске везане за област нанотехнологије се утростручио у односу на 1990. Интердисциплинарни карактер нанотехнологије представља изазов за многе истраживаче. Може се сасвим поуздано рећи да претраживање патентна документација из области нанотехнологије захтева комплекснији приступ од већине других области. Дуго година се нанотехнологија класификовала према области њене примене тако да није имала свој класификациони симбол.

У циљу праћења утицаја нанотехнологије на развој нових производа Европски завод за патенте је дефинисао термин нанотехнологија. Термин нанотехнологија покрива особину контролисања израде геометријских величина, са најмање једном функционалном компонентом мањом од 100 nm у једну или више димензија које располажу физичким, хемијским или биолошким ефектима који су од суштинске важности за такве величине. Пошто је укупан број патената толико велики, класификациони систем је од суштинске важности. Ради лакшег претраживања сваки патент је класификован.

Класификациона шема је заправо систем кодова који групишу проналаске у складу са техничком области којој припадају. Патентни заводи широм света користе међународну класификацију патената, МКР која садржи око 70 000 различитих **МКР** кодова за различите техничке области. Европски класификациони систем **ЕСЛА** је продужени МКР систем и има око 135 000 различитих кодова. И МКР и ЕСЛА су

подељени на осам делова, од А до Н, а затим даље у класе, подкласе, групе и подгрупе.

Европска патентна организација покушава већ више од пет година да уједини све патентне документе везане за нанотехнологију и њену примену у оквиру једног класификационог симбола **Y01N**. Тај симбол је био експерименталног карактера и представља све дотадашње патентне документе везане за ову научну област. Сада је овај напор Европске патентне организације међународно признат.

Табела 2. Сагласност између Y01N и B82Y [11]

B82Y5	=Y01N2	Нанобиотехнологија или нано-медицина
B82Y10	=Y01N4	Нанотехнологија за обраду информација, складиштење и пренос
B82Y15	=Y01N8	Нанотехнологија за интеракцију, испитивање и управљање
B82Y20	=Y01N10	Нанотехнологија за оптику
B82Y25	=Y01N12	Наномагнетизам
B82Y30	=Y01N6	Нанотехнологија за материјале и површине
B82Y35	(нов)	Методи или уређаји за мерење и анализу наноструктура
B82Y40	(нов)	Производња или третман наноструктура

Од 1. јануара 2011. године, сви патентни заводи широм света ће класификовати нанотехнологију новим класификационим симболом B82Y. Он ће побољшати приступ патентним документима везаним за област нанотехнологије при претраживању према класи, додатно побољшава квалитет система класификације патената и омогућава лакше проналажење релевантних патентних докумената везаних за ову важну стручну област. [11].

Европска патентна организација ће извршити рекласификацију свих релевантних докумената из нанотехнологије објављених пре 2011. године. Сагласност између Y01N и B82Y дата је у Табели 2.

Коришћењем ових нових класификационих симбола у оквиру Espacenet-а и избором Европске класификације ECLA, добијају се патентни документи из нанотехнологије рекласификовани са Y01N у B82Y. Такође, коришћењем B82Y35 и B82Y40 добија се нова могућност претраживања које раније нису биле доступне у оквиру Y01N.

Сви патентни документи па и из нанотехнологије морају да задовољавају захтеве Конвенције о европском патенту КЕП што подразумева новост, инвентивност и индустријску применљивост проналаска. Сем тога проналазак у патентној документацији мора бити јасно дефинисан и описан. Све то указује да је патентна документација изузетно вредан и користан извор информација за сваку техничку област. Претраживањем класе B82Y као Европске класификације унутар Espacenet-а, добија се више од 100,000 патентних докумената. Проширењем и комбиновањем других претраживачких критеријума, нпр. кључне речи у наслову или апстракт, може се сузити листа релевантних патентних докумената.

1.5.1. Нано-новост и величина

Један од услова да би проналазак био патентбилан је новост. Не сме постојати доказ да је исти проналазак икада раније описан. Што се тиче нанотехнологије, морало се усагласити питање да ли је познат уређај мањих димензија новост. Уопштено говорећи, то није случај. Међутим, мања верзија познатог уређаја сматра се новим ако она показује исти ефекат као и већи или у већој мери, те се сматра да је таква величина изабрана намерно. Такође, уколико постоји технички ефекат који је побољшан а налази се у изабраном под-опсегу који припада стању технике, апарат је нов.

У нанотехнологији проналасци су често дефинисани параметарским опсегом. Из тог разлога претраживање свих докумената па и патентне документације из области нанотехнологије је специфично.

Уколико се дефинише честица А која има опсег од 20-30nm, при чему је позната честица Б која је од истог познатог материјала и има пречник мањи од 1 μ m. На први поглед чинило би се да честица А није нова јер припада опсегу 20-30nm који је већ укључен у опсег честице Б, мање од 1 μ m. Међутим, А ће се сматрати као нов, под условом да је изабрани под-опсег узан у поређењу са познатим опсегом, довољно удаљена од било које конкретне вредности која је већ обелодањена у стању технике и од крајњих тачака познатог опсега и да није произвољна минијатуризација познате честице.

1.5.2. Нано-инвентивни ниво

Да би проналазак био патентбилан, поред новости такође мора задовољавати и услов инвентивности. Новост и инвентивност су различити критеријуми. Новина у основи постоји ако постоји било која разлика између проналаска и познатог стања технике.

Питање да ли постоји инвентивни ниво се разматра само ако постоји новост. Одговор на ово питање је позитиван, ако особа која је квалификована за област технике којој припада проналазак и упозната са претходним стањем технике, не би очигледно дошла до решења које решава тај проналазак.

При оцени да ли проналазак из нанотехнологије има инвентивни ниво, често је кључно питање да ли минијатуризација познатог уређаја представља инвентивност. Важно је прецизирати да ли је то само случајан избор или би постојала нова техничка предност коју би уређај имао да је мањи. Нема инвентивног нивоа уколико су димензије само смањене без било каквог техничког унапређења, без додатних

ефеката или изненађујуће унапређених већ познатих ефеката. У супротном, ако проналазак пружа нове техничке предности које нису биле познате у предходном стању технике и решење није очигледно особи која је квалификована за област технике којој припада проналазак, тада таква минијатуризација већ познатог се може сматрати инвентивном.

Пример нано-инвентивности се може приказати на проналасцима из области транзистора са ефектом изолационог слоја дебљине 3-18nm. При оцени да ли је овим укључен инвентивни ниво, сматрало се да распон дебљине за диелектрични слој само прати тренд минијатуризације у полупроводничким уређајима. Подносилац такође није успео да докаже неки посебан ефекат добијен том специфичном дебљином. Дебљина у овом случају се сматрала произвољним избором и патент за овај проналазак није признат. Значи минијатуризација мора увек да покаже технички побољшан или нови ефекат који потиче од величине.

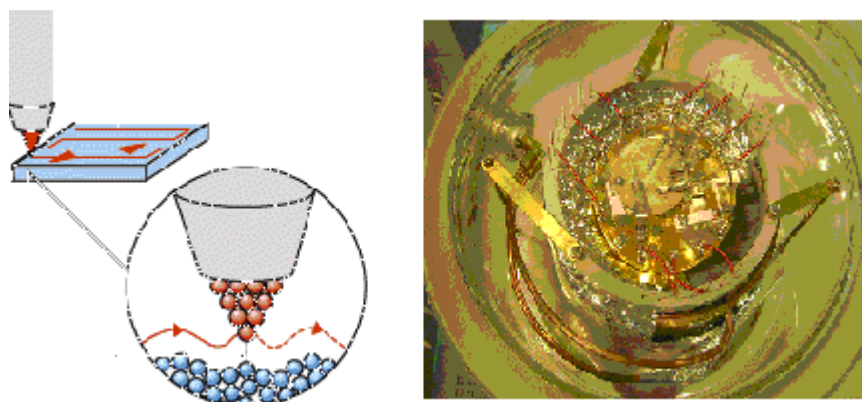
1.5.3. Нано-обелодањивање

У многим случајевима, нанотехнологија је резултат веома осетљивих метода припреме као и уређаја за управљање материјалима у нановеличини. Неке од ових метода када се примењују за решавање веома софистицираних проблема, често превазилазе знање особе која има просечно знање из ове области, па чак и експерата.

Успешно обелодањивање, тј. пружање стручној особи довољно информација о томе како се изводи проналазак је због тога веома важан захтев за пријаве из области нанотехнологије. Зато пријаве из нанотехнологије често садрже детаљне информације о процесима и уређајима који се користе, те тиме патентна документација из области нанотехнологије потвђује још једном своју предност у односу на остале публиковане изворе.

1.6. Преглед патентног информационог система водећих компанија из различитих области примене нанотехнологија

Потреба за нечим често ствара проналазак, а затим и патент. Видети и управљати нечим што је невидљиво као атом је био један од суштинских проблема нанотехнологије. Атом је неопходно видети да би њиме управљао. Проналазачима и научницима су били потребни посебни инструменти. Пошто је атом немогуће видети постојећим микроскопима научници су дошли на идеју да искористе чуло додира.



Слика 1.7. Принцип рада STM [12]

Решили су да „осете“ атоме. Тако настаје STM-скенирајући тунел микроскоп, који за разлику од традиционалних микроскопа уместо обичне даје моделизовану слику површине материјала.

Важно је истаћи да STM даје резултате искључиво са проводним материјалима као што су метали. Када су у питању изолациони материјали, што се односи и на жива бића, научници су нашли решење коришћењем микроскопа на принципу атомских сила. (Слика 1.7).

Микроскоп на принципу атомских сила има могућност да „осећа“ Van der Waalsове силе и на тај начин омогућава опипавање површине. Тунел ефекат је појава која је

својствена атомском реду величина. Научници су до овог решења дошли управо посматрајући и имитирајући природу. Први резултат је патентиран под називом *Scanning tunneling microscope*, број патента US 4,343,993. Проналазачи су Gerd Binnig и Heinrich Rohrer из Швајцарске Патент - US 4,343,993 Scanning tunneling microscope [13] (Прилог 6). Иако невероватно, инспирација им је била вашка која веома једноставно прелази са косе главе једне особе на другу уколико су довољно близу, а не морају се додиривати. Тако честице атомског реда величине могу да прођу препреке које су на први поглед непремостиве.

STM микроскоп користи појаву да електрон може да прође из једног атома у други уколико је растојање између њих довољно мало. Иако је техника скенирања тунел микроскопом развијена током осамдесетих година, на основу које су научници Gerd Binnig и Heinrich Rohrer добили Нобелову награду за физику 1986. године, пошто је IBM финансирао ова и даља истраживања која су резултирала откриће скенирајућег тунел микроскопа, у знак захвалности истраживачи су на металној плочици, атом по атом исписали назив IBM. Transmitting tip for scanning tunneling microscopy system [10] (Прилог 7).

Од настанка првих примерака STM 1981, бројним даљим варијацијама и развојем настаје читаво богатство нових знања и иновација у потпуно различитим областима истраживања. Испитивање површине материјала је важан део физике, посебно код полупроводника и у микроелектроници. У хемији површинске реакције такође играју важну улогу, нпр. код катализе. STM најбоље ради са проводним материјалима, али је исто могуће фиксирати органске молекуле на површини и проучавати њихову структуру. Таква техника се користи код проучавања DNK молекула.

Нове патентне пријаве **Apple Inc.** откривају пут истраживања ове велике компаније. Претраживањем литературе долазимо до резултата истраживања ове компаније, као и информације да је у процесу заштите патентом. Даљим истраживањем, уколико желимо да сазнамо нешто више о овом проналаску, окрећемо се поднетој патентној

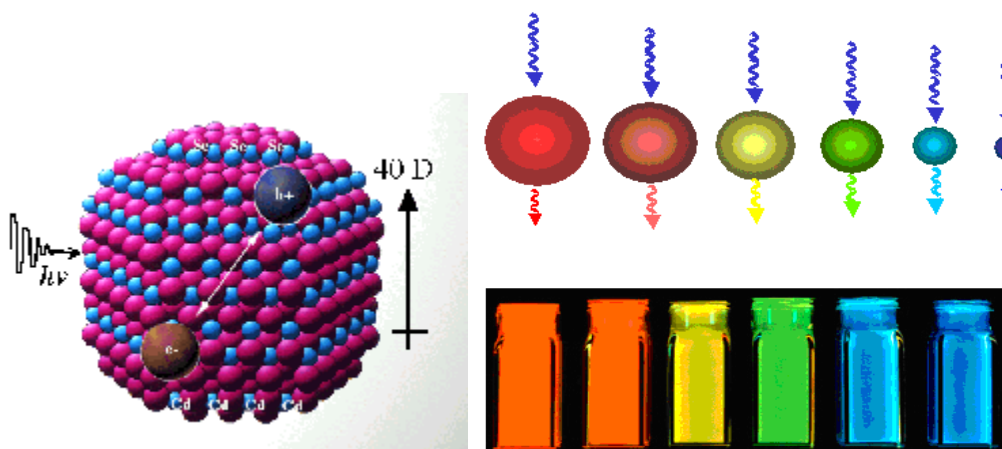
пријави која је објављена као **US 20110109538**. Као валидан и веома поуздан извор информација, патентна пријава нам пружа информације о новом проналаску ткз., **iPod nano**. US патентна пријава „Environment Sensitive Display Tags“ [10] (Прилог 8). Пријава је поднета под називом „Environment Sensitive Display Tags“. Подносилац је Apple Inc., а проналазачи Kerr Duncan; King Nicolas; Victor B. Michael. Пријава је поднета 10. новембра 2009. године. Потенцијалне карактеристике iPod nano, осетљивих на додир омогућава додавање различитих сензора као што су сензори за детекцију покрета, микрофон или камера. Сваки од ових сензора има своју функцију. Један од њих је промена боје екрана у зависности од промене осветљења у окружењу. Електронска справа детектује уз помоћ камере промену боје у окружењу и прилагођава рефлекцију екрана новом детектованом бојом.

Angstrom Medica је резултате и иновацију својих истраживања обелоданила у патентној пријави US2009/0270527, а тиче се производње наночестица на бази синтетичких кости (Прилог 9). Људска кост се састоји од композита калцијума и фосфата названих хидроксиапатита (Hydroxyapatite). Уређивањем калцијума и фосфата на молекуларном нивоу, створили су материјал који је идентичан у структури и саставу природним костима. Пријава обелодањује сам производ као и метод употребе производа у ортопедској и стоматолошкој примени. Ова иновациона синтетичка кост се користи и на местима где је природна кост оштећена или уклоњена.

Nano-Tex је развио материјал жутомрке боје назван Eddie Bauer Nano-Care™, коришћењем процеса производње влакана, слој по слој ткз. нано-длаке, од 10 до 100nm (US2003/0104134). То је још један од начина производње нано-влакана у циљу добијања материјала отпорних на флексе. Наредни покушаји су да се развије метод и на друге производе као што је намештај или специјални материјали као превлака за стакла. Nano-Tex - US2003/0104134 [10] (Прилог 10)

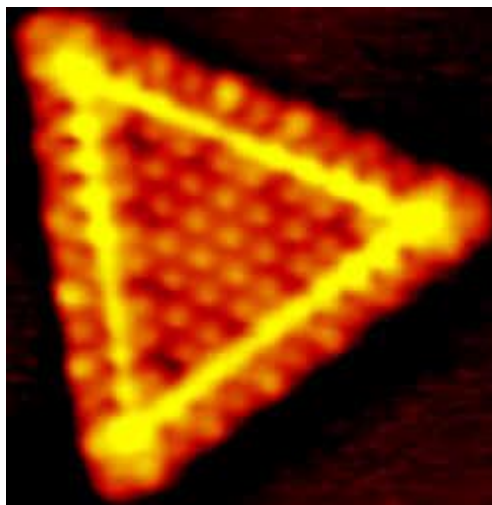
Smith & Nephew, по технологији за коју је поднео заштиту патентом (EP1575552) производе антимикробне превлаке са нанокристалима сребра Metal-containing materials, compositions and methods (Прилог 11).

Нанокристална превлака сребра даје изузетну антимикробну баријеру и рапидно убија широк спектар бактерија у року од 30 минута, брже него друге форме сребра. Коришћењем напредне технологије сребра помаже се стварању оптималног окружења за рану и чини ефикасну препреку продирању бактерија. Истраживања су показала да нанокристали различитих метала имају преко100% већу чврстоћу него исти материјал у расутом стању. Пошто отпорност на хабање често диктира чврстоћа метала, метал нанокристала се уграђује у браник аутомобила, да би делови били јачи, или код алуминијума ради отпорности на хабање при производњи лежајева, различитих типова сензора или компоненте за рачунаре. Нанокристали су идеални апсорбери светлости што је битно код фотонапонских уређаја. Флуоресцентни нанокристали изузетно светле у односу на органске обојене молекуле као флуоросцентне маркере у биологији, те се користе као високо-пропусни флуоросцентни тест за откривање дроге. (Слика 1.8)



Слика 1.8 Нанокристал [14]

Нанокристали апсорбују а затим поново емитују светлост у различитим бојама. Боју одређује величина нанокристала. Откриће троугластог нанокристала, који има за циљ смањење загађења, показује изненађујуће резултате у односу на шестоугаони облик, претходно коришћен. Нове информације добијене током истраживања посебно су битне за хемијске процесе.(Слика 1.9)



Слика 1.9 Троугласти нанокристал атомских размера [15]

Хемијска компанија **BASF** власник преко 100,000 патентних докумената последњих година се све више окреће нанотехнологији. Данас има око 35 патентних докумената из области нанотехнологије. Критеријум подносилац BASF, апстракт/наслов „nano“ [10] (Прилог 12). Једна од новијих је US2011/0015297 полимерне дисперзије које користе наночестице са особином ефикасне апсорпције светлости, посебно у ултраљубичастом (UV) опсегу (Прилог 13). Помоћу наночестица оксида цинка које се примењују у козметичким препаратима, филтрира се велика енергија зрачења сунчеве светлости. Због њихове сићушне величине крема остаје непримећена на кожи за разлику од конвенционалних које остављају бели траг на кожи.

Kodak, US 6,747,618 производи OLED екране у боји од полимера наноструктурних филмова који се користе у аутомобилу и мобилним телефонима. Color organic light

emitting diode display with improved lifetime [16], (Прилог 14). OLED -ове светлеће диоде су тање, лакше, флексибилније, мање троше енергију дисплеја што је битно и за друге производе као што су камере, лаптопови и телевизори. Kodak има око 942 патентна документа од којих су 35 регистровани патенти везани за наноструктурне материјале и OLED делове.

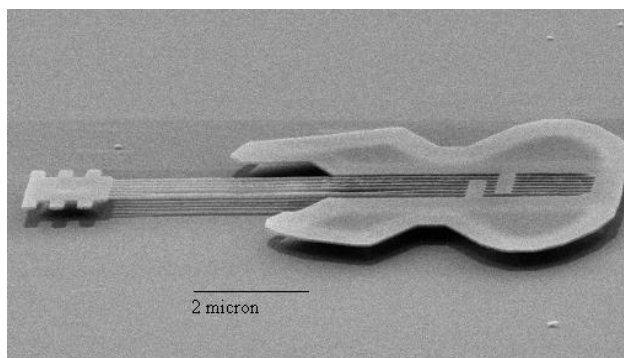
Nanocor је компанија која производи пластичне нанокompозите са наноглином за различите сврхе. Користе се у паковању боца као баријера било да је реч о пламену или пићу као што су сокови и пиво. Такве боце су знатно лакше и имају дужи век трајања што доводи до смањења трошкова. Поред тога, наноглина помаже у одржавању притиска и газираниости у боци, па се процењује да век трајања течности у таквим боцама може да се продужи и до 180 дана. Такође погодности ових материјала доводи до њихове примене и у компонентама возила за транспорт, електроници, заштитним превлакама грађевинских материјала ради отпорности на пламен. Метода производње је заштићена патентом „Method of manufacturing polymer-grade clay for use in nanocomposites“, [17], под бројем US 6,050,509, чији је заступник AMCOL International corporation. (Прилог 15).

Wilson Double Core тениске лоптице имају нанокompозитни слој који лоптици даје дупло дужи век трајања у односу на стари тип лоптица. **InMat LLC** је направио и заштитио патентом метод за добијање мешавине и саму нанокompозитну мешавину бутил гуме помешане са честицама наноглине. US6232389, Barrier coating of an elastomer and a dispersed layered filler in a liquid carrier and coated articles [17] (Прилог 16). Бутил гума се формира полимеризацијом бутилена и бутадиена и представља синтетички еластомер који добро трпи ударе и отпоран је на топлоту. Листасти слојеви пуњења честицама наноглине дају лоптицама знатно дужи век трајања. Wilson, као водећи светски произвођач спортске опреме лопте за тенис, бејзбол, амерички фудбал, голф, кошарку, софтбол, бадминтон и сквош ову методу је увео у свој процес производње тениских лопти. Сматра се да су гуме следећи логички наставак ове технологије.

Највећа кинеска компанија угља **Shenhua Group** је лиценцирала од **Hydrocarbon Technologies** патентирану технологију, US6190542, која омогућава трансформацију угља у течну стање а затим у гас. (Прилог 17). Процес користи гел на бази нанокатализатора, што побољшава ефикасност и смањује трошкове. Нпр. у производњи аутомобилских катализатора је коришћена једна од карактеристичних особина свих наночестица, тј. да се са смањењем величине честице површина честице повећава. Различите хемијске реакције се одвијају на површини катализатора и што је већа површина активнији је катализатор. Нанокатализатори на тај начин отварају пут бројним иновацијама.

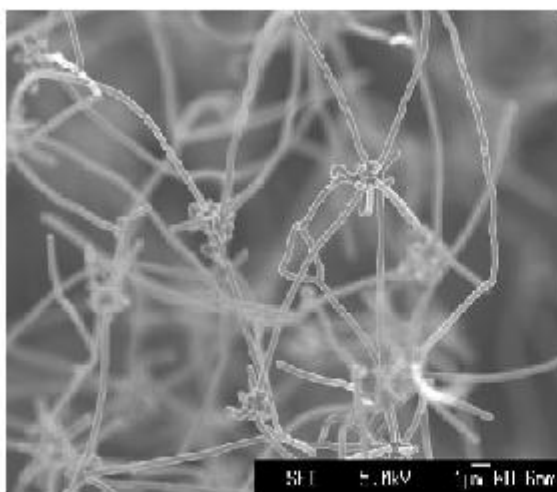
Недавно су научници **University of California, Berkeley** направили најмањи мотор на свету. Погон мотора се постиже кретањем атома између две капљице растопљеног метала у угљеничној наноцеви. Једна капљица је увек мања од друге. Када се кроз њих пропусти слаба струја, атоми полако одлазе са веће капљице и пребацују се на ону мању. Услед тога она расте, али никада не достиже величину веће капљице, већ се на крају одбија од ње. Када се додирну већа капљица брзо упије оне атоме које је предходно отпустила. Та брза енергетска промена ствара снажан замах. Површински напон, тј. тенденција атома, односно молекула да се одупру раздвајању, постаје веома изражајан када су у питању мале размере. Примера ради, то је исти онај површински напон који омогућава неким инсектима да ходају по води. Мотор је заправо наноелектромеханички напонски осцилатор покретан површинским напоном. Направио га је тим научника University of California, Berkeley, предвођен професором Alex Zettl-ом. (Прилог 18). Поднели су велики број патентних пријава везаних за управљање и позиционирање атома. (US2010/0239488).

Сличном анализом, **Cornell University, Donaldson Company Inc , Cambridge University**, направљена је најмања гитара величине људског крвног зрнца. Исклесана је из кристалног силицијума у истраживању нове технологије конструјисања наноелектромеханичких уређаја, prof. Harold Craighead. (Слика 1.10).

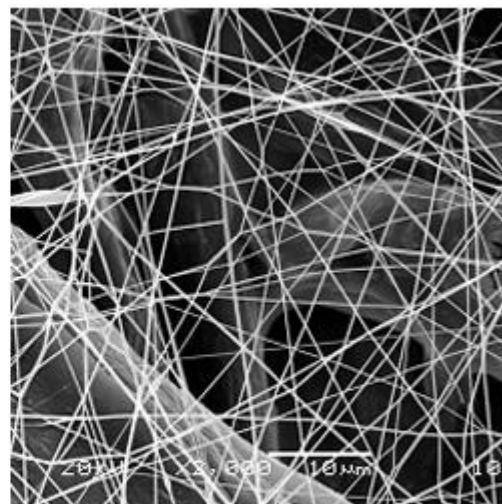


Слика 1.10 Cornell University, Снимак Scanning Electron Microscope – SEM [18]

Већина досадашњих истраживања нановлакна, била је у циљу њихове везану за производњу филтра за ваздух и воду. Коришћењем процеса електроротације формира се мрежа нановлакнасте мембране пречника влакана 150-200nm. Таква структура користи се да спречи слепљивање ткива током зарастања рана. Пошто се током времена разлаже у организму, то га чини одличним хирушким материјалом посебно у примени биоразградивих шавова. Снимак Scanning Electron Microscope – SEM, Donaldson Company Inc и Cambridge University дат је на Слици1.11.



а



б

Слици1.11 Снимак Scanning Electron Microscope – SEM, Donaldson Company Inc (b) и Cambridge University (a) [19]

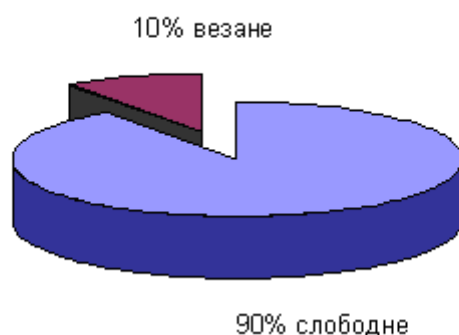
Може се рећи да је Тамбовска област постала центар нанотехнолошких иновација. На бази Тамбовског државног универзитета формиран је међурегионални холдинг Наномир који обједињује највећа научно-истраживачка и производна предузећа Русије.

Центар за медицинску екологију и нанотехнологије универзитета се бави проучавањем дејства наноматеријала на животиње као и на прављењу ткз. „црног списка“ наноматеријала који представљају опасност по човека и животну средину.

Још од открића угљеничних наноцеви 1991.године од стране јапанског научника Sumio Iijima, наноцеви и нановлакна заузимају битно место у индустрији наноматеријала. Данас ове фундаментално нове структуре изграђене од затворених система карбонског рама се примењују у истраживању значаја њихове употребе у биомедицини.

1.7. Истраживање примене нанотехнологија у патентној документацији

Сматра се да се 80% информација објављених у патентним документима се искључиво објављују као патентни документи и нигде више се не цитирају или објављују. Из тог разлога патентна документација представља изузетно вредан извор техничко-технолошких решења за различите научне и истраживачке дисциплине.



Слика 1.12 Везане и слободне патентне информације-статистика [20]

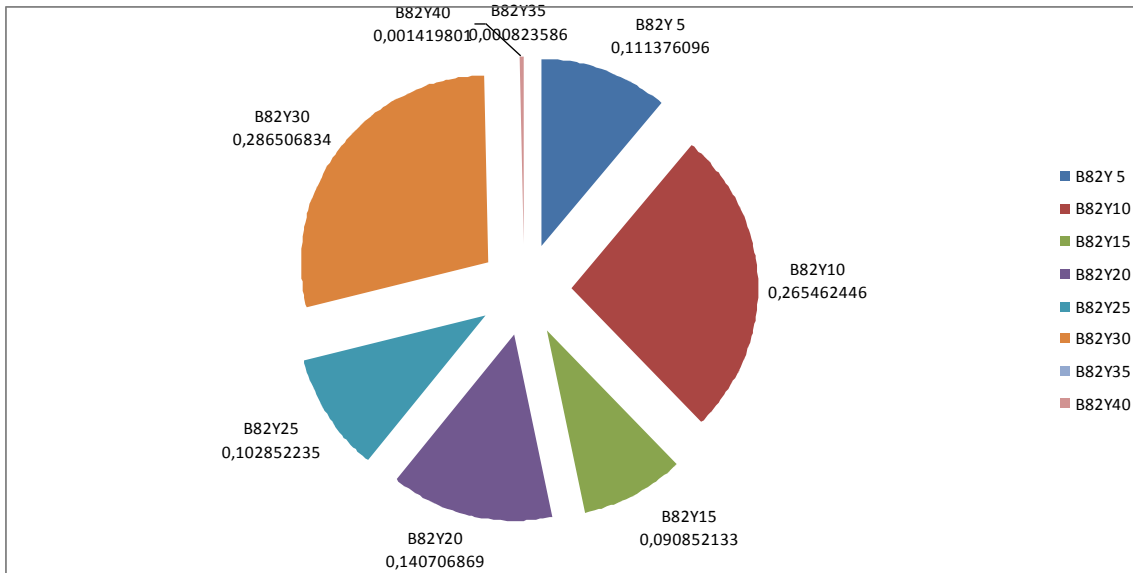
Од изузетног значаја је да због дужине трајања заштите патентом од 20 година, може се рећи да приближно 10% је тренутно „везано“, док су све остале информације и техничка решења из публикованих патентних докумената доступна и потпуно бесплатна. (Слика 1.12)

Као што је већ раније наглашено, ради лакшег претраживања патентне документације из области нанотехнологија, уведен је класификациони симбол В82У, који класификује објављене патентне документе из области нанотехнологија. На основу расположиве базе објављених патентних докумената Espacenet-a, извршено је претраживање и анализа обима заступљености патентних докумената из области нанотехнологија према научној области.(Табела 3).

Табела 3. Број публикованих патентних докумената према класи[10]

В82У 5	22,043	Нанобиотехнологија или нано-медицина
В82У10	52,539	Нанотехнологија за обраду информација, складиштење и пренос
В82У15	17,981	Нанотехнологија за интеракцију, испитивање и управљање
В82У20	27,848	Нанотехнологија за оптику
В82У25	20,356	Наномагнетизам
В82У30	56,704	Нанотехнологија за материјале и површине
В82У35	163	Методи или уређаји за мерење и анализу наноструктура
В82У40	281	Производња или третман наноструктура

Ранијом класификацијом нанотехнологија се тешко могао дефинисати тренд истраживања из области нанотехнологија.



Слика 1.13 Тренд истраживања и примене нанотехнологија [10]

Извршено претраживање показује да је убедљив тренд истраживања и примене нанотехнологија у области материјала као и нанотехнологија за обраду информација, складиштење и пренос, а опет у циљу стварања минијатурних уређаја који могу да манипулишу са тако малим величинама. (Слика 1.13). Може се рећи да је нанобиотехнологија или нано-медицина зависна од ове две области како са становишта нових материјала тако и са становишта уређаја који су у стању да детектују и обраде одређене информације везане за биомедицинска истраживања.

1.7.1 Нанобиотехнологија или нано-медицина (B82Y5)

Огроман напредак молекуларне биологије, генетике и технике остварен у другој половини прошлог века довео је до значајних научних продора у области биомедицине. Посматрајући кроз патентну документацију, правци истраживња у савременој биомедицини су веома разноврсни. Иновације из ове области налазе своју примену у најразличитијим областима науке и технике. Патентна документација поред техничких решења из одређене области нам пружа тренд развоја и истраживања одређене научне области. Захваљујући недавној класификацији нових и

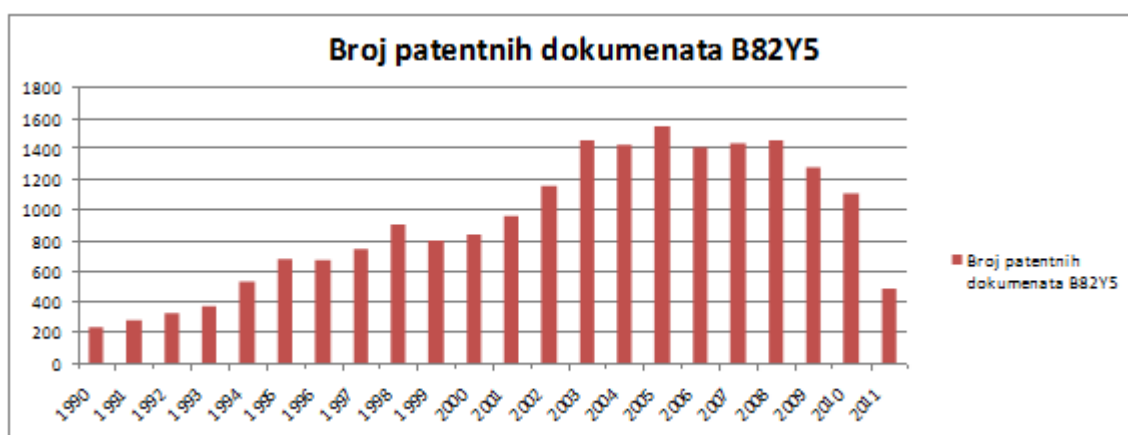
реклаификацији постојећих патентних докумената (ECLA), извршено је претраживање по класи **B82Y5**. (Табела 4).

Табела 4. Број патентних докумената класе B82Y5 по години [10]

Година	Број патентних докумената
1990	235
1991	277
1992	321
1993	375
1994	525
1995	676
1996	667
1997	746
1998	903
1999	797
2000	835
2001	960
2002	1152
2003	1447
2004	1424
2005	1541
2006	1399
2007	1428
2008	1451
2009	1270
2010	1103
2011	1356
2012	1536

Претраживањем патентних докумената може се закључити да истраживања која у овом тренутку привлаче највећу пажњу а самим тим привлаче и капиталне инвестиције су истраживања генома и људских протеина.

Повремене осцилације на дијаграму настају услед међусобне повезаности различитих истраживања и иновација као и неминовност различитих клиничких и преклиничких испитивања. (Слика 1.14)



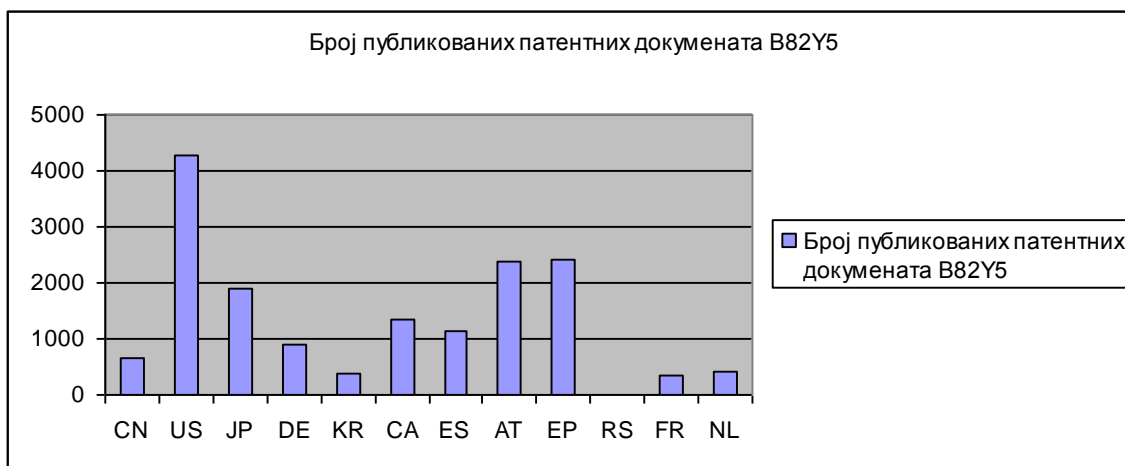
Слика 1.14 Дијаграм броја патентних докумената B82Y5 [10]

Након статистичке анализе заступљености објављених патентних докумената по годинама, извршено је претраживање и анализа земаља које доминирају у истраживањима из области нанобиотехнологије или нано-медицине што даје преглед земаља које представљају потенцијална тржишта за иновације из ове области. (Табела 5 и Слика 1.15).

Најновији резултати истраживања показују да нанотехнологија мења досадашњи приступ медицине посебно у производњи и развоју лекова и дијагностици.

Табела 5. Заступљеност публикованих патентних докумената B82Y5 по земљама[10]

Земља и класа B82Y5	Број публикованих патентних докумената
CN	663
US	4289
JP	1908
DE	881
KR	376
CA	4667
ES	1122
AT	2386
EP	2428
RS	8
FR	334
NL	423



Слика 1.15 Број публикованих патентних докумената у различитим земљама [10]

Из тог разлога, посматрано кроз патентну документацију, уочавају се значајнија истраживања, развој и примена нанотехнологија у различитим научним областима како кроз процес патентирања тако и кроз комерцијализацију.

1.7.2 Примена нанотехнологије у биомедицинским истраживањима

Ране прогнозе за наномедицинску комерцијализацију охрабрују али у исто време и обавезују. Оне подразумевају питања етике, права, безбедности, еколошке сигурности и регулације као и појављивање преклапања патентних захтева. Патентни системи уопштено не дефинишу и не класификују патентне пријаве из области наномедицине. Поред могућности претраживања патентних докумената у циљу заштите иновација, ту је посебан проблем везан за здравље људи.

Потенцијално токсичне наночестице захтевају посебну регулативу и из тог разлога регулаторне државне агенције широм света се боре да дефинишу одговарајући сет мера које би спречиле такве производе на тржишту. US фармацеутске компаније трпе огроман притисак у циљу пласирања нових лекова и задржавања профитабилности. У циљу профитабилности, фармацеутске компаније непрекидно преиспитују могућности повећања профита од нових хемијских једињења и могућности смањења трошкова истраживања у процесу производње нових лекова. Трошкови развоја и пласирања новог лека на тржиште варира и може ићи више од US\$800 милиона.

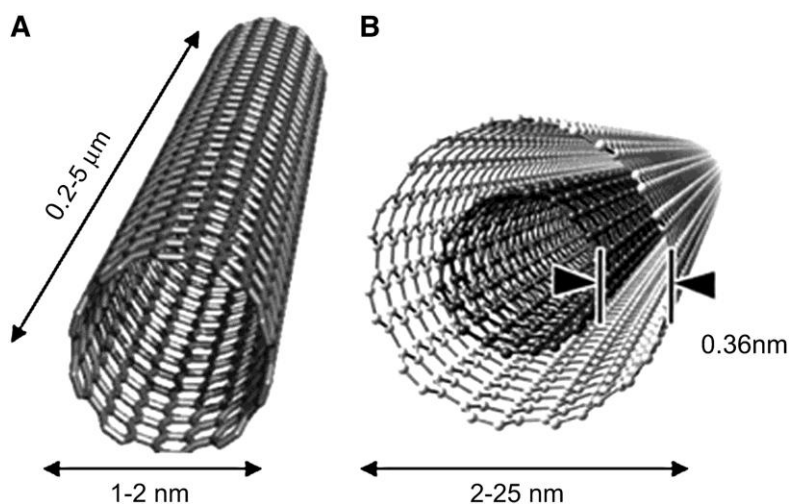
Велики допринос патентне документације је и што се резултати истраживања из патентних пријава публикују након осамнаест месеци, те патентна документација као такве представља битан извор информација, јер се иновација из области нанобиомедицине углавном не публикује више нигде док нпр., нови лек не изађе на тржиште. Просечно је потребно 10-15 година да се лек појави на тржишту од његовог открића. Такође, од 8000 једињења посматрана за потенцијалну иновативност лекова само пет се издваја за клиничка испитивања, од којих се само један издваја за крајњу клиничку употребу. Из тог разлога инвестиције за биомедицинска истраживања су

изузетно велике и крећу се од US\$1 billion 1975. године до US\$40 billion 2003. године, док су одобрења остала на 20-30 лекова по години. Пошто трошкови биомедицинских истраживања непрекидно расту, сматра се да само 30% од свих лекова могу да поврате трошкове истраживања.

Недостатак класификације патената из области нанотехнологије је резултат непрецизне дефиниције. Један од проблема са којим се суочава нанотехнологија је конфузија и неусаглашеност научника и истраживача око дефиниције нанотехнологије. Нанотехнологија је термин који се користити да дефинише производе, процесе и својства на нано-скали и конвергирају физичким, хемијским и биолошким наукама. Једна од најцитиранијих дефиниција нанотехнологије – *The National Nanotechnology Initiative (NNI)* је разумевање и управљање материјом димензија 1-100nm, где одређена појава омогућава нове примене. Различите државне агенције се такође боре за јединствену дефиницију нанотехнологије. Тако патентни завод US користи дефиницију засновану на скали мањој од 100 nm, дефиниција суштински копирана из *NNI*. Ова дефиниција и даље представља сложеност, не само за разумевање статистике везане за нанопатенте већ и за правилну процену присутности нанотехнологије са становишта науке, права, екологије, прописа и етике.

Под притиском индустрије US патентни завод је 2004. увео унакрсну референцу за нанотехнологију означену као класа 977. Циљ ове класе је био покретање првог корака у вишефазној класификацији нанотехнологија при чему је наглашено да се у тој класи не налазе сви патентни документи који се односе на нанотехнологије. 2006. године US патентни завод је поставио приближно 4500 патената у класу 977. Ово је груба процена јер је при овој класификацији US патентни завод дефинисао нанотехнологију по *The National Nanotechnology Initiative (NNI)*. Разлог формирања класе 977 је могућност процене броја пријава и патената из области нанотехнологија, као и помоћ патентним испитивачима у претраживању патентне документације из области нанотехнологија. Често претраживањем патентне документације добијамо

непотпуне информације, јер истраживачи који подносе пријаву за заштиту патентом се труде да одређене информације не открију употпуности. Из тог разлога је могуће да услед дефицита кључних информација у патентној документацији, дође до преклапања у истраживању што је чест случај везан за патенте из области наномедицине. Додатну забуну при претраживању стања технике из области наномедицине ствара општа дефиниција нанотехнологије која компликује претраживања различитих области технике. Различити термини могу се односити на исти наноматеријал или наноструктуру. Тако термини „nanofibers“, „fibrils“, „nanotubes“ су коришћени при описивању наноцеви угљеника са вишеструким зидовима, док „single shell nanocylinders“, „buckytubes“, „nanowires“, „nanotubes“ су се користиле за описивање наноцеви угљеника са једнослојним зидом. На слици су приказане типичне димензије дужине, ширине и растојања између графитних слојева. (Слика 1.16) Због свих ових проблема, мапирање публикација из области нанотехнологија и наномедицине је прави изазов. Додатно отежава то што су патентне публикације често писане да суштинско решење не буде откривено употпуности, због предности у знању у односу на конкуренцију.



Слика 1.16 А- наноцев са једнослојним зидом; В- наноцев угљеника са вишеслојним зидовима [21]

Због могућих негативних ефеката наночестица, реч нано се често изоставља на производима који ће се пласирати на тржишту. Све то отежава налажење стварног стања технике из наномедицине и нанотехнологија уопште. Зато се при претраживању патентне документације или комерцијалне базе, комбинују кључне речи са класама и алтернативним фразеологијама.

Већина истраживача и научника се слаже да су патенти од критичног значаја за наномедицинску револуцију. Када инвеститори фармацеутских или наномедицинских компанија желе да размотре колика је заслуга и удео у инвестицији одређеног наномедицинског истраживања, једна од најважнијих ставки је питање патента. Уопштено, није могуће предвидети будући комерцијални успех признатог патента. Тако, на пример, у наномедицини, огроман број патентних пријава је био поднет из области лекова, терапија и уређаја, пре него што је било познато да ли су они безбедни и ефективни у складу са законом. Поред патентних докумената добијених на основу претраживања патентних база по кључној речи или класи, од изузетног значаја су цитирани документи.

Патентни цитати могу послужити као корисни индикатори могућег лицензирања одређеног проналаска, а самим тим и оцену његове вредности. Патенти који су чешће цитирани уопштено се сматрају да имају већу комерцијалну вредност. Четвртина од укупног броја патената нису нигде цитирана, док само 0,01% има више од 100 цитата.

Према једној студији, објављеној у часопису *Business Week*, January 8, 78-79(2007), патент цитиран 14 пута у другим патентима, у просеку је 100 пута „вреднији“ од патента који је цитиран само 8 пута. Велики проблем при претраживању патентне документације је што је стање технике из наномедицине још увек неразвијено, неклассификовано и што истраживачи и подносиоци пријава се труде да постигну што већу заштиту пријавама из биотехнологије и наномедицине тако претраживање по кључним речима некада не наилази на сва релевантна документа за одређене упите.

NANOBIOTIX [FR] је заштитио X-RAY AND/OR UV ACTIVATABLE PARTICLES, THEIR PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC OR DIAGNOSTIC USES и у Србији као потенцијално интересантном тржишту за такав проналазак. (Прилог 19).

Позната фармацеутска компанија **PFIZER [US]** је такође заштитила своје проналаске на територији Републике Србије а тичу се класе **B82Y5. INCLUSION COMPLEXS OF ARYL - HETEROCYCLIC SALTS - RS 49532 (B)** и **PHARMACEUTICAL FORMULATIONS CONTAINING VORICONAZOLE - RS 49633 (B)**.

THERAVANCE INC [US] је обелоданио и заштитио патентом у Србији проналазак **GLYCOPEPTIDE PHOSPHONATE DERIVATIVES - RS 50499 (B)**, који су веома корисни као антибактеријски агенси.

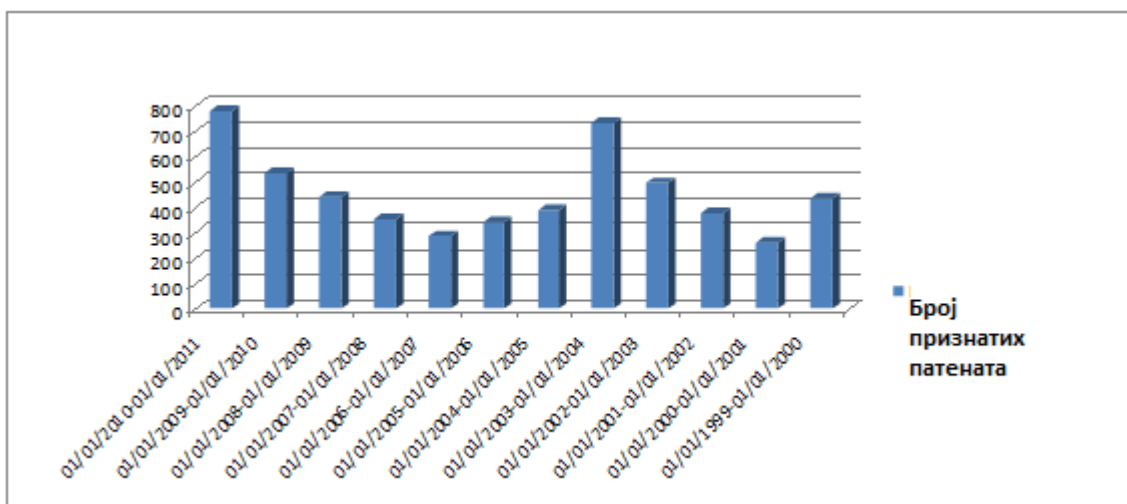
PPG Industries Ohio, Inc., US 7388042, је заштитио проналазак под називом „Нанотехнологија за биомедицинске импланте“. Методе за припрему биомедицинских нанокмпозитних импланта су такође илустроване. (Прилог 20). Проналазачи су Tapesh Yadav, Clayton Kostelecky, док је носилац патента PPG Industries Ohio, Inc.

Претраживањем US доступне патентне базе из области нанотехнологија коришћењем класе 977 добија се читав списак подкласа које прецизније дефинишу област претраживања. (Прилог 21 и Прилог 22).

Након претраживања по критеријуму класе 977 и години објаве US патента, урађена је анализа резултата која нам даје приближан преглед броја признатих патената из области нанотехнологија по години, што нам указује на тренд истраживања нанотехнологија у различитим научним дисциплинама. (Табела 6. и Слика 1.17)

Табела 6. Број признатих патената из области нанотехнологија по години [24]

Период	Број објављених патената
01/01/2010-01/01/2011	780
01/01/2009-01/01/2010	532
01/01/2008-01/01/2009	439
01/01/2007-01/01/2008	355
01/01/2006-01/01/2007	286
01/01/2005-01/01/2006	343
01/01/2004-01/01/2005	386
01/01/2003-01/01/2004	731
01/01/2002-01/01/2003	496
01/01/2001-01/01/2002	376
01/01/2000-01/01/2001	262
01/01/1999-01/01/2000	433



Слика 1.17 Дијаграм броја признатих US патената из области нанотехнологија [24]

Иако је класа 977 уведена у децембру 2006. године, US патентни завод је извршио рекласификацију патената што је олакшало претраживање патената из области нанотехнологија и пре 2006. године.

Кумулативни преглед US патената из области нанотехнологија даје боље разумевање и тенденцију пораста истраживања нанотехнологија као и заштита резултата истраживања патентом.(Табела 7 и Слика 1.18)

Табела 7. Кумулативни преглед US патената из области нанотехнологија [24]

Година	Кумулативан број патената
1986-1988	16
1990	70
1992	175
1994	365
1996	654
1998	997
2000	1673
2002	2314
2004	3534
2006	4263
2008	4904
2010	5872
2011	6652
2012	7556



Слика 1.18 Кумулативни преглед US патената из области нанотехнологија [24]

1.8. Главне фазе прогреса у нанотехнологији

Mihail Roco, један од архитеката Националне нанотехнолошке иницијативе САД, предложио је четири а затим увео и пету фазу прогреса у нанотехнологији које имају своју паралелу у техничком прогресу.

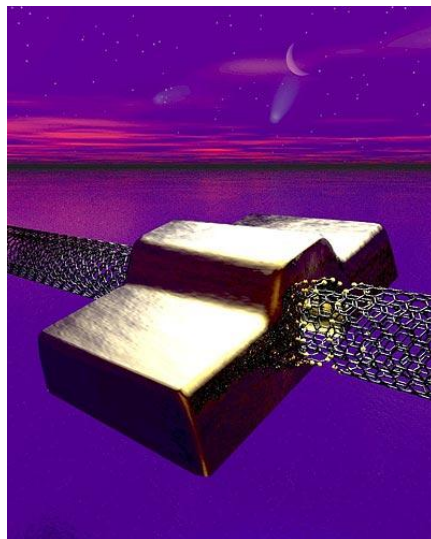
Прва фаза подразумева пасивне наноструктуре, наночестице и наноцеви које осигуравају додатну снагу, електричну и топлотну проводљивост, отпорност, хидрофобију и друге особине које се јављају из њихових структура на нивоу наноскале.

Друга фаза су активни наноуређаји, тј. наноструктуре које мењају стање у циљу трансформације енергије, информације или у циљу извођења корисних функција. Постоји дебата да ли врхунска интегрисана кола спадају у ову групу, пошто она функционишу упркос особинама које се јављају на наноскали, а не захваљујући њима.

Трећа фаза је настајање комплексних наномашина, склапање различитих наноуређаја у наносистем да би се оствариле сложене функције. Сматра се да Zettl машине спадају у ову групу. (Слика 1.19).

Четврта фаза подразумева системе направљене од наносистема, тз. продуктивни наносистеми. Они постају комплексни наносистеми који производе атомски прецизне делове других наносистема, не ради нових појава нанодимензионалних особина, већ ради прецизног дефинисања основе производње. Због атомске природе материје ова фаза у развоју нанотехнологија се види као основ следеће индустријске револуције. Тренутно има много различитих приступа изградње производних наносистема приступом „одозго према доле“ као што су „Patterned Atomic Layer Epitaxy“, „Diamondoid Mechanoynthesis“, или приступом „одоздо према горе“, као што су „DNA Origami“, „Bis-peptide Synthesis“.

Пета фаза подразумева инфо/био/нано конвергенцију. Пошто је сваки живи организам сачињен од атома и информација, уведен је и овај пети корак који представља конвергенцију три технологије. Овој фази припада и примена нанотехнологија у дијагностици концентрације глукозе у крви.



Слика 1.19 Zettl мотор - производња наноцеви [30]

2. ПРЕДМЕТ ИСТРАЖИВАЊА

2.1. Сочива и глукоза

Контактна сочива су медицинска помагала направљена од квалитетних пластичних полимера. Побољшања у производњи материјала за контакт сочива су углавном усмерена ка пропустљивости кисеоника и удобности при ношењу у циљу побољшања квалитета вида али и побољшању материјала сочива у циљу њихове медицинске дијагностике, тј. за примену контактних сочива ван њихове првобитне намене. Мека контактна сочива су направљена од полимерних хидрогелова. Ови гелови су направљени од тродимензионалне аморфне мреже са умреживачима. Ова сочива су мека зато што је полимер изнад своје температура стакластог прелаза.

Код меких сочива садржај водеутиче на многе особине. Пропустљивост сочива је сразмерна количини воде у сочиву, па тако са повећањем процента воде постоји релативно линеарно увећање пропустљивости. Способност сочива да апсорбује воду чини га високо хидрофилним. Међутим, са повећањем садржаја воде, сочива губе своју јачину, што може да доведе до цепања или ширења сочива. Мекша сочива пружају мању заштиту рожњачи. Ако се материјал за сочива, испоручује у напрегнутом стању, то напрезање се углавном ослобађа у току производње, посебно код материјала у облику дугмета. Међутим то доводи до изобличења и деформисаног облика готовог производа кога је тешко уочити током процеса производње. Посебно је важно да се површина шири равномерно када се сочиво рашири током хидратације. Између 38% и 79% меког сочива је вода која чини да сочиво буде меко и флексибилно али истовремено смањује јасноћу вида.

У покушају побољшања особина меких контактних сочива као и могућност њихове примене у дијагностичке сврхе испитују се различити елементи који могу бити уграђени у полимере ради побољшања жељених особина резултујућег материјала.

Истраживања показују да полимери који садрже фулерене дају могућност за производњу оптичких наноматеријала који се касније могу користити за добијање танких филмова ради обликовања у контактна сочива. Апсорпција и емисија фулерена од UV до блиске инфрацрвене области доста варира. Многа истраживања потврђују да је трансмитивност светлости при високоцрвеним таласним дужинама видљивог дела спектра и блиског инфрацрвеног дела спектра много боља код нанофотоничних материјала него код стандардног узорка као и да они апсорбују много више од UV дела спектра тако да се и понашају као бољи UV блокатори од стандардних материјала.

Посебна истраживања се односе на примену оваквих сочива у медицини. Један од значајнијих је и њихова примена у дијагностици посебно у праћењу глукозе код дијабетичара. Глукоза је најраспрострањенији моносахарид у природи, лако је растворљива у води, а такође је и неопходна за одржавање живота, јер кад се разгради у цитоплазми живе ћелије ослобађа велике количине енергије потребне за многе животне функције. То је главни шећер у крви који служи као најважнији извор енергије. Глукоза се у крви ствара од хране која се узима у облику различитих врста угљених хидрата, беланчевина и масти. Главни потрошач глукозе у крви је мозак (2/3 глукозе), док се остала глукоза похрањује као резерва енергије у друга ткива у облику гликогена (јетра и мишићно ткиво). Глукоза је потребна за мишићни рад и за све процесе у организму као и рад мозга због чега се и сматра најзначајнијим извором енергије.

Висока концентрација глукозе у крви је последица немогућности производње или ефикасне употребе инсулина. Добра контрола и регулација нивоа глукозе у крви може знатно смањити дугорочне компликације везане за ту болест, као што су болести очију, бубрега или нерава. Крв је најсигурнији показатељ садржаја глукозе у организму, те и најпогоднији медиј за њено одређивање због чега представља стандард за све калибрације. Међутим, истраживања и иновације у различитим

областима науке настоје пронаћи алтернативне неинвазивне или мање инвазивне методе праћења глукозе.

2.2. Дијабетес

Дијабетес се данас убраја међу најчешћа ендокринолошка обољења. Уобичајени методи дијагнозе гликемије, нивоа глукозе у крви су базирани на различитим хемијским (лабораторијским) тестовима урина и крви. Тако се добија основни параметар за постављање дијагнозе и процену контроле дијабетеса. Развој нанотехнологија доводи до значајних промена у дијагностици.

Примена нанотехнологије у дијагностици од стране Националног института за здравље САД, дефинише се као наномедицина и као таква представља широку област која проучава наночестице, нановлакна као и различите уређаје који раде на нанонивоу, као што су нпр. Si-микрочипови за отпуштање лекова. [29]. Циљана испорука дијагностичких агенаса, као што је при контроли глукозе у крви или везивање агенаса за аномалије крвних судова ради лакшег препознавања на скенеру, представља један од главних циљева наномедицине.

Глукоза је једноставни шећер, моносахарид, те је један од најважнијих угљених хидрата. Користи се као извор енергије код животиња и биљака. Глукоза је један од главних продуката фотосинтезе и служи као почетна супстанца за респирацију тј дисање. Природни облик, (Д-глукоза), назива се још и декстроза, посебно у прехранбеној индустрији. Молекулска формула је $C_6H_{12}O_6$. Глукоза је први органски молекул који настаје фотосинтезом. Њеном трансформацијом и/или полимеризацијом настају сви остали шећери. У данашње време употребљавају се различити типови инструмената, који у основи откривају и изражавају различите мерљиве вредности глукозе.

Уобичајени методи дијагнозе шећерне болести су базирани на различитим хемијским (лабораторијским) тестовима урина и крви.[50] Неколико студија је са сигурношћу доказало да учесталост и тежина хроничних компликација зависе од степена регулације гликемије. Као параметри за процену гликорегулације служе гликемија пре јела, постпрандијално (2 сата након јела) и гликозилисани хемоглобин А1с (хемоглобин који се везује за глукозу). Код здравих особа испод 6% хемоглобина се везује за глукозу, док се код дијабетичара, пропорционално висини шећера у крви, повећава и проценат везаног хемоглобина. Током контроле гликемије потребно је узети све ове параметре у обзир. Комбиновани анализатори и / или инструменти за самотестирање користе биосензоре за глукозу, док се у клиничким лабораторијама мери концентрација глукозе на биохемијским анализаторима.

Биосензоре за глукозу директним читавањем, без предходног разређивања узорка, мере активност глукозе. Сматра се да је активност глукозе једнака молалитету, уз молални активацијски коефицијент = 1. Активност (а, без јединице) је у односу са хемијским потенцијалом. Молалитет глукозе (m, јединица mmol/kg) је количина глукозе по јединици масе воде, док је концентрација глукозе (c, јединица mmol/l) количина глукозе у јединици запремине узорка. Јединица mmol/l представља светски стандард јединице за мерење глукозе у крви.

Глукоза, као што је познато, равномерно се расподељује између плазме и еритроцита, захваљујући слободној дифузији низ концентрациони градијент кроз мембрану еритроцита, па је према томе и резултат мерења молалитета глукозе једнак у пуној крви и у плазми. Однос између молалитета и концентрације зависи од масене концентрације воде (ρ_{H_2O} , јединица kg/l) у узорку ($m=c/\rho_{H_2O}$). Калибрација биосензора воденим стандардима глукозе, без узимања у обзир концентрације воде, резултује тзв. "релативним молалитетом", који је бројчано виши од концентрације, али благо нижи од стварног молалитета. Множењем резултата "релативног молалитета" са односом концентрације воде у узорку и калибратору, добије се резултат концентрације глукозе у узорку: концентрација глукозе у плазми =

релативни молалитет глукозе $\times 0,94$; концентрација глукозе у пуној крви = релативни молалитет глукозе $\times 0,85$; где су фактори 0,94 и 0,85 добијени на основу односа концентрације воде у плазми (0,93 kg/l) и концентрације воде у калибратору (0,99 kg/l), односно концентрације воде у пуној крви (0,84 kg / l) и концентрације воде у калибратор (0,99 kg/l).

За разлику од биосензора, класични биохемијски анализатори мере концентрацију глукозе у разређеном узорку тј. количину глукозе у јединици запремине узорка. Плазма и пуна крв садрже различиту концентрацију воде па је и резултат концентрације глукозе у плазми 11% виши него у пуној крви, јер је однос концентрације воде у плазми и пуној крви 1,11 ($0,93 / 0,84 = 1,11$). (Табела 8).

Табела 8. Граничне вредности плазматске глукозе[49]

time време	value вредност
пре доручка	9 - 5,9 mmol / l
пре ручка	9 - 6,1 mmol / l
сат времена после оброка	мање од 8,9 mmol / l
два сата после оброка	мање од 6,7 mmol / l
између 2 и 4 ујутру	више од 3,9 mmol / l

Обзиром да је инсулин основни хормон који регулише улазак глукозе из крви у већину ћелија (осим у централном нервном систему), његов недостатак или смањени сензибилитет рецептора за инсулин играју главну улогу у настанку разних облика шећерне болести.

Већина угљених хидрата из хране се у процесу варења претвара у моносахарид (прости шећер) глукозу и у том облику доспева у крв. Крвном струјом она се преноси

до свих ћелија организма и користи се као извор енергије, депонује као гликоген или складишти као масно ткиво.[49] Када количина глукозе достигне одређени ниво (нпр. после оброка), бета-ћелије Лангерхансових острваца панкреаса луче хормон инсулин. Он омогућава ћелијама да апсорбују глукозу, а осим тога он представља и основни контролни сигнал за конверзију глукозе у гликоген (полисахарид који се складишти у јетри и мишићним ћелијама, и по потреби се поново претвара у глукозу и користи као извор енергије). Нормалне вредности шећера у крви износе 3,3-5,5 mmol. Без инсулина, глукоза не може ући у ћелије, што условљава пораст њене концентрације у крви, тј. доводи до стања познатог као хипергликемија. По дефиницији, дијабетесом се назива стање када је количина шећера у крви већа од 7,0 mmol (126 mg/dL) [49]. Хипергликемија смањује многе анаболичке процесе у организму: раст и деобу ћелија, синтезу протеина, таложeње масти и др. Осим тога, изазива поремећаје метаболизма и бројне друге компликације и болести.

Израда засебних референтних интервала за молалитет глукозе није одговарајуће решење, јер би се тиме повећала могућност грешке интерпретације, а таква би ситуација такође била неприхватљива за свакодневну клиничку праксу. Стога је препоручена употреба константног фактора за прерачунавање добијених резултата глукозе у еквивалентној концентрацији у плазми. Прерачунати резултати су еквивалентни концентрацији глукозе у плазми када су хематокрит и концентрација воде у границама нормале. Хематокрит представља проценат крви који чине црвена крвна зрнца (еритроцити). Нормалне вредности су око 48% за мушкарце и 38% за жене.

Смернице International Federation of Clinical Chemistry укључују инструменте са биосензорима за глукозу и методе којима се мери концентрација глукозе у пуној крви. Резултат измерене активности глукозе на биосензору прерачунат у концентрацију на основу средње вредности концентрације воде у нормалној плазми, зове се активна концентрација глукозе у нормалној плазми, да би се разликовала од стварне концентрације глукозе у актуелној плазми. Плазма је изабрана као систем

који није зависан од хематокритета. Однос између активне и конвенционалне концентрације глукозе у одређеном узорку плазме еквивалентан је односу између средње концентрације воде у плазми и стварне концентрације воде у актуелној плазми. У пракси се оне могу сматрати једнакима, осим у специфичним групама (новорођенчад или труднице), где је садржај воде већи од просечног, или патолошким стањима (хиперлипидемија), где је садржај воде мањи од просечног. Контролни материјал за биосензоре за глукозу такође мора садржавати нормалну концентрацију воде (0,93kg/l).

Мерење концентрације глукозе у пуној крви се своди на прерачунавање у концентрацију глукозе у плазми. Однос концентрације воде између плазме и пуне крви је 1,11 па је и концентрација глукозе у плазми 11% виша него у пуној крви. Препоручено је прерачунавање резултата концентрације глукозе у пуној крви у концентрацију глукозе у плазми и изражавање резултата у mmol/l.

Однос садржаја воде у плазми и пуној крви зависи од хематокрита. Пад вредности хематокрита узрокује пораст концентрације глукозе у пуној крви и обрнуто. Не препоручује се корекција резултата у случају патолошки снижене или повишене вредности хематокрита, због настанка додатне грешке. На крају, концентрација глукозе зависи и од места узимања узорка, нарочито ако особа није празаног стомака. Наведени фактори за прерачунавање резултата важе само за исте типове узорака. Није могуће помоћу фактора прерачунати концентрацију глукозе у венској плазми из концентрације глукозе добијене из пуне артеријске или капиларне крви.

2.3. Анатомија и физиолошке функције ока

Чулом вида човек прима више од 80 % утисака из спољашњесредине. Око је орган који садржи фото рецепторе, чулне ћелије које примају светлосне дражи. То омогућава виђење. Очи су парни органи чула вида и налазе се у склопу лица. Чине их помоћни и главни делови. Помоћни делови ока су: обрве, трепавице, очни капци,

сузне жлезде, вежњача и очни мишићи. Обрве спречавају сливање зноја са чела у очи. Очни капци штите око од различитих утицаја. Они су споља покривени кожом, а унутра су обложени слузокожом. На њиховом споју се налазе трепавице. Сузне жлезде луче сузе. Смештене су у спољним горњим угловима очних дупљи. Сузе спирају предњу површину очне јабучице и сливају се унутрашњи угао отвора капака, одакле сузно-носним каналом доспевају у носну дупљу. Очни мишићи покрећу очне јабучице у свим правцима, и то обе у истом смеру истовремено. Има их шест пари. Њихов рад контролишу мождани нерви. Главни делови ока су: очна јабучица, очни нерв и центар чула вида. Очна јабучица је смештена у очној дупљи и у њој се налазе чулне ћелије, пријемници светлосних дражи. Очни нерв преноси светлосне надражаје у центар за вид који се налази у потиљачном делу мозга. У њему настаје осећај вида.

Очна јабучица је сложене грађе. Беоњача је спољни омотач очне јабучице, који у предњем делу прелази у рожњачу. Рожњача је провидна. Она има јаку преломну моћ (43 диоптрије) и помоћу сочива (17 диоптрија) умањује лик предмета 1000 пута, гледано са даљине од 15m. Испод беоњаче налази се судовњача. Она садржи сплет крвних судова и мрке пигментне ћелије које у оку стварају услове мрачне коморе. Са предње стране судовњача прелази у цилиарно тело , а цилиарно тело у дужицу. Дужица је мишићна опна обложена пигментним ћелијама. У средини дужице налази се кружни отвор, зеница. Дужица садржи мишиће који се рефлексно скупљају и опружају, што доводи до ширења или сужавања зенице у зависности од јачине светлости. Очно сочиво се налази иза дужице, а испод стакластог тела. Оно је провидно, еластично и двогубо испупчено. Може да мења облик деловањем цилиарног тела.

Рефлексно прилагођавање сочива при гледању предмета блиских оку или удаљених назива се акомодација ока. Стакласто тело се састоји од провидне, пихтијасте супстанце и испуњава унутрашњост очне јабучице. Мрежњача је омотач који облаже унутрашњу површину очне јабучице. Она у процесу виђења има исту улогу као филм

у фотографском апарату. Мрежњача садржи 125 милиона густо распоређених чулних ћелија, фоторецептора.

Постоје две врсте фоторецептора, различите грађе, а означени су као чепићи и штапићи. Чепића има 4-5 милиона и углавном су распоређени у жутој мрљи која се налази на задњем полу очне јабучице, на месту сабирања светлосних зрака. У њој се ствара јасан лик гледаног предмета и она омогућава распознавање боја (централни вид). Штапића има око 120 милиона. Налазе се у осталим деловима мрежњаче и одређују видно поље (периферни вид). Тиме се омогућује кретање у простору и виђење при слабој светлости. Штапићи и чепићи садрже фотосензитивни пигмент, родопсин, у чији састав улази витамин А неопходан за правилно функционисање чула вида. Нервни продужци чепића и штапића образују нерв. Место на коме он напушта очну јабучицу означено је као слепа мрља. На њој нема фоторецептора.

Чуло вида, односно систем за визуелну перцепцију састоји се од ока, очног живца и центара за вид у мозгу, и има функцију да светлосне зраке претвара у биоелектричне импулсе и преноси их до можданог центра за перцепцију и памћење слике. Слика, у физичком смислу, представља расподелу осветљаја елемената слике – пиксела посматраног објекта, и настаје у процесу рефлексije светлости од посматраног објекта или транспаренцијом светлости кроз посматрану средину. Око је сложен оптички и фотоелектрични сензорни систем чија је функција да пројектује слике посматраних објеката на фотоосетљиве сензоре мрежњаче ока, и да биоелектричне импулсе који се под дејством светлосних зрака посматране слике генеришу у сензорима мрежњаче проследи путем очног живца до можданог центра за вид.

Основна анатомска структура ока од интереса за конструкцију оптичких компонената и инструмената је првенствено очна јабучица са очним рожњачом, очним сочивом и мржњачом. Око као и електронска камера претвара елементе слике – пикселе у електричне импулсе који се преносе до процесора слике. Основне физиолошке функције ока су: рефракција, акомодација и рецепција вида. Рефракција

или преламање светлосних зрака, у циљу пројектовања слике објекта у лик на мрежњаћи, врше рожњача и сочиво ока. Највећу преломну моћ има предња површина сочива, а укупна преломна моћ ока износи 59D. Око у коме се нормално прелама светлост назива се еметропно око и код њега се лик посматраног предмета фокусира на мрежњачи. Лик је обрнут и умањен. Акомодација ока је способност да се јасно види близу и далеко.

Очно сочиво има две преломне површине: предњу и задњу. Предња има већу закривљеност и прелама јаче. Акомодациону способност ока карактерише обим и ширина акомодације. Обим акомодације се изражава бројем диоптрија за који је сочиво у стању да промени своју рефракциону моћ од стања потпуне дезакomodације до максималне акомодације. Обим акомодације износи од 13-14 D. Ширина акомодације се мери у метрима и налази се на 7-8 cm испред ока. Рецептори за вид налазе се у мрежњачи ока. Светлосни зраци улазе у око кроз отвор који се назива зеница ока а затим се преламају тако да се пројектовани лик формира на мрежњачи.

Оштрина вида је способност ока да види одвојено две тачке под одређеним минималним углом. Оштрина вида је сложена функција која не зависи само од анатомске грађе и оптике ока већ и од функције централног нервног система (пре свега оптичких зона), искуства, пажње, асоцијативних веза. Оштрина вида, висус одређује се применом објективних и субјективних метода. Најширу примену имају објективне методе које су тако прилагођене да испитивана особа посматра симболе одређених величина и на њима треба да уочи карактеристичан детаљ под углом од 1'.

2.4. Технике неинвазивног праћења глукозе

Технике минимално инвазивног и неинвазивног праћења глукозе могу бити груписане као поткожне, кожне, епидермалне и комбиновано дермална и епидермална мерења глукозе. Постоје минимално инвазивне (субкутане ензиматске електроде, микродијализа, реверзна ионофореза) и неинвазивне методе континуираног мерења глукозе (различит лом светлости- инфрацрвена ИР спектроскопија и НИР спектроскопија, фотоакустична спектроскопија, диелектрична спектроскопија). Параметри осим крви под истрагом укључују интерстицијалне течности, течности ока и зној. Истражене регије укључују врхове прстију, подлактици и ушну шкољку. Поткожно мерење укључује микродијализу или уградњу електрохемијских или флуоресцентних сензора. Микродијализа је такође присутна у кожним и епидермалним техникама мерења глукозе. Епидермална мерења се могу добити путем инфрацрвене спектроскопије. Комбинована дермална и епидермална мерења глукозе обухватају вађење течности и оптичке технике. Оптичке технике укључују близу инфрацрвене спектроскопије, инфрацрвена спектроскопија, Раман спектроскопија, фотоакустичког спектроскопија. Иновације су усмерене на опис оптичких техника и уређаја за мониторинг глукозе код дијабетичара као најбрже растући сегмент дијагностичких тестова.

Неинвазивна оптичка мерења глукозе се врше тако што се фокусира сноп светлости на тело. Након преноса преко циљане области, светло се модификује од стране ткива. Оптички садржај производи дифузна светлост која је продрла кроз ткиво. Апсорпција светлости од коже је због својих хемијских компоненти (нпр. вода, хемоглобин, меланин, масти и глукозе).

Пренос светлости на свакој таласној дужини је функција дебљине, боје и структуре коже, костију, крви и других материјала кроз који пролази светло. Глукоза се може утврдити анализом промена оптичких сигнала у таласним дужинама, поларизације или интензитета светлости. Количина узорка зависи од места мерења.

Корелација са глукозом у крви се заснива на проценту течности узорка који је интерстицијални, интрацелуларни или из капиларне крви. Уколико је посматрана течност из екстремитета 63% је интрацелуларни и 37% екстрацелуларни, од чега је 27% интерстицијални и 10% плазма. Нивоа шећера у крви вредности 100 mg/dl еквивалентна је глукози просечног узорка од 38 mg/dl од којих 26% је због крви, 58% је због интерстицијске течности, а 16% је због интрацелуларне течности. Оптичка мерења зависе од концентрације промена у свим телесним течностима где се врши мерење као и од промена у ткивним течностима (измењен ниво активности, исхране или флукуације хормона) што утиче на ефекат мерења глукозе.

Спектроскопија проучава интеракцију између материје и електромагнетног зрачења. На основу емитованог односно апсорбованог зрачења добијају се спектралне линије тј. спектри који представљају зависност интензитета од таласне дужине, таласног броја, енергије или фреквенције, а служе за идентификацију непознате материје. Уређај који се притом користи назива се спектроскоп. Глукоза производи један од најслабијих инфрацрвених апсорпционих сигнала.

Инфрацрвена спектроскопија омогућава мерење глукозе испитивањем ткива на дубинама у распону од 1 до 100 милиметара. Апсорпције или емисије у делу спектра 0,7 до 2,5 микрометара познате су у поређењу са подацима за глукозу. Инфрацрвеном спектроскопијом врши се пренос кроз ушну шкољку, прст и заноктицу или рефлектује од коже подлактице и усне слузокоже између 1000nm на 2500nm..

Мерења дифузне рефлексије које су извршене на прсту и заноктици су показала добру корелацију везану за ниво шећера у крви, али 10% од предвиђања није клинички прихватљиво. Истраживања дифузне рефлексије унутрашњости усне такође су показале добру корелацију са нивоом шећера у крви али указују на кашњење од 10 минута између нивоа шећера у крви и мерењем сигнала спектрометрије.

Физичко-хемијски параметри као што су варијације у притиску, температура, триглицерида и албумина могу ометати мерење глукозе. Грешке могу настати услед варијација животне средине као што су промена температуре, влажности, хидратације коже, угљен диоксид, и атмосферског притиска.

Апсорпционе спектроскопске методе се заснивају на мерењу смањења интензитета електромагнетског зрачења услед апсорпције при проласку кроз испитивану супстанцу. Оптичка апсорпциона спектрометрија се заснива на селективној природи апсорпције зрачења од стране атома и молекула. Атом ће апсорбовати само светлост таласне дужине λ , чија енергија одговара оптички дозвољеном прелазу унутар атома, при чему је та енергија карактеристична за дати атом.

Код молекула, апсорпцијом зрачења молекула може прећи из основног електронског стања у побуђено електронско стање, које је још комбиновано са вибрационим и ротационим нивоима тог побуђеног стања. Апсорпциони спектар молекула састоји се из стотина линија, које су тако близу једна другој, да се јављају као широке апсорпционе траке. Апсорпционом спектроскопијом може се извршити и идентификација супстанце (квалитативна анализа) и одређивање концентрације супстанце (квантитативна анализа).

Приликом проласка електромагнетског зрачења кроз неку средину долази до смањења интензитета упадног снопа зрачења. Смањење интензитета зрачења настаје услед апсорпције, рефлексије, расипања светлости, флуоресценције, фосфоресценције. Уколико се остали процеси могу занемарити, процес смањења интензитета светлости се описује апсорпцијом.

Табела 9. Дермална и епидермална техника за мерење глукозе [68]

Дермална и епидермална (ограничена на површини епидерма) техника за мерење глукозе	
Техника	Дефиниција
Ниска инфрацрвена спектроскопија	Апсорпција или емисија; 0,7 до 2,5 микрометара у делу спектра познате су у поређењу са подацима за глукозу.
Раман спектроскопија	Ласерска светлост се користи да подстакне емисију прелаза, близу нивоа побуде.
Фотоакустична спектроскопија	Користи оптички сноп за брзо загревање узорка и генерише звучни талас притиска који се мери помоћу микрофона
Промене расејања	Расејање светлости може да се користи за указивање на промену материјала који се испитује.
Промене поларизације светлости	Глукоза је добар оптички ротатор. Мења угао ротације поларизационе светлости.

Инфрацрвена спектроскопија користи се за мерење шећера у системима на површини епидерма и омогућава испитивање ткива у распону од 10 до 50 микрометара дубине и коришћење таласне дужине од 700 до 1000 nm. Ови системи не мере ниво глукозе у крви који садрже ткива. Примењује се на оралну слузокожу. Недостатак је контаминација мерног места од хране и променљиве количине. Пљувачна глукоза знатно варира и нема добру корелацију са класичном методом мерења глукозе у крви.

Раманова спектроскопија заснива се на нееластичном расејању монохроматског зрачења генерисаног ласером у видљивом, блиском инфрацрвеном или блиском ултраљубичастом делу спектра. Нееластично расејавање значи да се фреквенција, самим тим и таласна дужина фотона монохроматског светла мења услед интеракције са узорком. Фотони се апсорбују од стране узорка да би се касније емитовали, при чему је фреквенција емитованог фотона већа или мања у поређењу са првобитним. Овај ефекат се назива Раманов ефекат или Раманово расејање. Захваљујући овој промени добијају се информације о ротационим, вибрационим сам другим нискофреквентним прелазима у молекулу. Ласерско зрачење интерагује са атомима или молекулима из система тако да је енергија зрачења фотона који напуштају узорак померена навише или наниже. Управо овај померај енергије даје информацију о структури испитиваног узорка.

Рамановом спектроскопијом се може добити " отисак прста " појединог молекула , пошто два различита молекула не могу дати исти сигнал. Ласерска светлост се користи да подстакне емисије из прелаза близу нивоа побуде. **Photoacoustic spectroscopy uses an optical beam to rapidly heat the sample and generate an acoustic pressure wave that can be measured by a microphone.** Фотоакустична спектроскопија користи оптички сноп за брзо загревање узорка и генерише звучни талас притиска који се мери помоћу микрофона. Одређивањем глукозе у крви, може да обезбеди већу осетљивост у односу на конвенционалне спектроскопије када су повољни физички параметри промене температуре и притиска. Одлична корелација између фотоакустичког сигнала и ниво глукозе у крви је доказана на кажипрсту здравих особа и дијабетичара. Инструменти су скупи и осетљиви на параметаре животне средине.

Повећање глукозе у узорку је пропорционално повећању индекса преламања светлости узорка. Мерења на стомаку код дијабетичара показала су одличну повезаност између расејавања сигнала и нивоа глукозе у крви. Расејање светлости може да се користи за указивање на промену материје која се испитује.

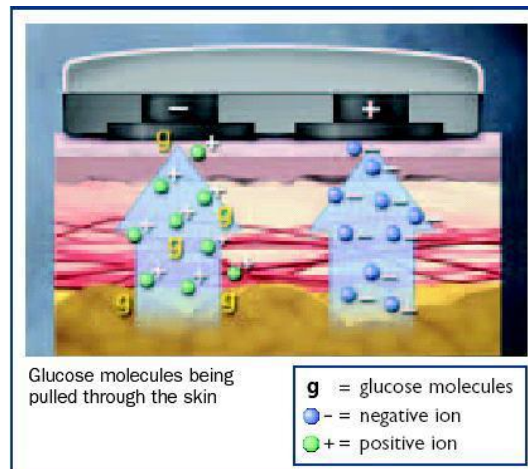
2.4.1. Патентна документација за минимално инвазивну и неинвазивну детекцију глукозе у крви

У циљу постизања што боље контроле глукозе у крви, јавља се потреба за уређајима који би непрекидно пратили концентрацију глукозе у плазми *in vivo*. Типичан систем континуираног праћења нивоа глукозе у крви састоји се из сензора глукозе који се смешта непосредно испод коже и који се носи неколико дана до замене, везе сензора и предајника и електронски пријемник или инсулинске пумпе које приказују сталне промене нивоа глукозе у крви.

Данас постоји неколико метода за неинвазивно или минимално инвазивно мерење глукозе у крви које је одобрио Амерички секретаријат за храну и лекове, Food and Drug Administration – FDA. Ове методе одређивања глукозе у крви се не могу препоручити као замена за досадашње методе самоодређивања нити одређивања глукозе у акредитираним лабораторијама због својих недостатака, већ искључиво као допуна и додатно праћење.

2.4.2. Ензиматска транскутана електрода - минимално инвазивна

Ензиматском електродом мерења се одвијају преко супкутане платинасте електроде која мери напон струје настао оксидацијом глукозе. Глукоза оксидаза се имобилизује на платинасту электроду, настаје хидроген пероксид који се детектује електрохемијском методом. Сензор се једноставним поступком примене, као субкутана ињекција, имплантира у поткожно ткиво где су најмања одступања односа глукозе у еугликемијским подручјима (осетљивим на глукозу) од глукозе у крви. Међутим, нагле промене глукозе имају одступања и до 10 минута, потребно је током дана извршити најмање две калибрације уређаја у односу на вредности глукозе у крви.



Слика 2.1. **Continuous Glucose Monitoring System (MiniMed)** [44]

Сензор претвара вредност глукозе интерстицијске течности у електронски сигнал који региструје мерни инструмент **Continuous Glucose Monitoring System (MiniMed)**. Он је намењен за повремено кратко коришћење, а не за свакодневну дуготрајну употребу. Мерни инструмент бележи вредности глукозе сваких 10 секунди и затим сваких 5 минута израчунава просечну вредност глукозе за наведени период и шаље у меморију. (Слика 2.1). Састоји се из бежичног предајника који шаље информације из сензора глукозе на монитор. Значи инструмент забележи 288 мерења у периоду од 24 сата. После завршеног мерења инструмент преко адаптера се повезује са компјутером и вредности глукозе се ишчитавају нумерички, графички и статистички се обрађују. У инструмент се могу унети и додатни подаци као што су вредности глукозе при самоконтроли, време примене инсулина, телесне активности, оброци.

Амерички секретаријат за храну и лекове FDA одобриле су да се користи само као додатак конвенционалним методама и никада не би требало да замени или да се користи уместо самоконтроле теста крви из прста. **US6551276** (Прилог 23). Метода континуираног праћења нивоа глукозе у крви заправо мери ниво глукозе у интерстицијалним течностима. Интерстицијална течност се може наћи у транзитивном простору, познатом као простор ткива. Плазма и интерстицијалног

течности су веома сличне. Плазма је главна компонента у крви и слободно комуницира са интерстицијском течности кроз поре и међућелијске капиларе. Интерстицијална течност се састоји од воде растварача који садрже аминокиселине, шећер, масне киселине, коензими, хормоне, неуротрансмитере, соли, као и отпадне материје из ћелија.

Састав течности ткива зависи од размене између ћелија у биолошком ткиву и крви. То значи да интерстицијална течност има другачији састав у различитим ткивима и у различитим деловима тела. Не прелази сав садржај крви у ткиво, што значи да интерстицијална течност и крв нису исти. Због ове чињенице недостаци континуираног праћења глукозе је да ниво глукозе у интерстицијалним течностима заостаје иза временских вредности глукозе у крви тако да захтева калибрисање традиционалним мерењем глукозе путем «тест трака».

2.4.3. Микродијализа – GlucoDay Menarini - минимално инвазивна

Метода микродијализе користи биохемијску компоненту поткожног ензиматског биосензора у комбинацији са микродијализом. Фино микропропусно влакно се имплантира у субкутано ткиво и испира изотоничном течношћу. Изотонични напаци имају једнаку осмоларности као и крвна плазма због чега су идеални за брзу надокнаду изгубљене течности. Осмоларност је број мола растворене супстанце у литри раствора. Значи осмолалност је мера укупне концентрације осмотски активних честица у раствору.

Глукоза се меша са дифузијом из поткожног ткива кроз влакно и транспортује пумпом у уређај који читава вредност глукозе. Пошто се ради о техници микродијализе, примена је захтевнија. Микродијализа је метода за узорковање супстанце из међућелијске течности и мора бити повезана са неким аналитичким уређајем за мерење концентрације. Заснива се на дифузији молекула глукозе кроз полупропусну мембрану у правцу концентрационог градијента. Уређај читава

глукозу у поткожном ткиву сваке 3 минуте кроз 48 сати. Тренутни резултати мерења могу се очитати на екрану уређаја који се поставља око струка. (Прилог 24)

2.4.4. Реверзна ионофореза - минимално инвазивна

Реверзном ионофорезом шаљу се електрони слабе струје између две електроде на кожи. Јони везани за аноду и катоду преносе воду и глукозу из интерстицијума на кожу помоћу ендосмозе. Ендосмоза подразумева две различите течности одвојене једна од друге порозном опном (мембраном) мешају се (дифундују) кроз мембрану, али једна течност пролази више него друга, тако да настаје повећање супстанце на једној страни, а смањење на другој страни. Струја која је тако управљена да повећава запремину зове се ендосмоза. Хидрогел на позадини сензора апсорбује течност са глукозом и мери концентрацију глукозе биосензорном технологијом.

Биосензор се може дефинисати као уређај који има уграђену биолошки активну компоненту у блиском контакт са физичко-хемијским претварачем и процесором електронског сигнала. Сваки биосензор се састоји од претварача који претвара уочену промену (физичку или хемијску) у мерени сигнал и препознавајућег агенса који омогућава мерење само оне врсте која нам је од интереса а која се налази у смеши са другим врстама.

Ензими су најчешће коришћене биолошке компоненте. Мане су им што губе активност после краћег временског периода. Поступком реверзне ионтофорезе из малог апарата у облику сата на руци емитују се електрони слабе струје испод коже узрокујући губање глукозних електрона према катоди. На полеђини апарата налази се ензимска гел-электрода која је прилепљена на кожу и региструје напон који се претвара у нумеричке вредности глукозе. Апарат у облику сата служи за 12-сатно мерење глукозе у поткожном ткиву на сваких 10 минута. Просечно се измери 70 вредности глукозе током 12 сати, а за ново мерење потребно је само променити сензор электроду.

Gluco Watch Biograpер (Cygnus) је први мерач глукозе кроз кожу који аутоматски обезбеђује континуирано читавање. Gluco Watch уређај примењује слабу електричну струју на површину коже, због чега се принципом електроосмозе глукоза преноси кроз кожу. Концентрација глукозе тада се одређује електродом која на себи носи глукоза-оксидазу (ензимска реакција). У Сједињеним Америчким Државама је у употреби од 2002. **US6144869, US6141573, US6139718** (Прилог 25,26,27).

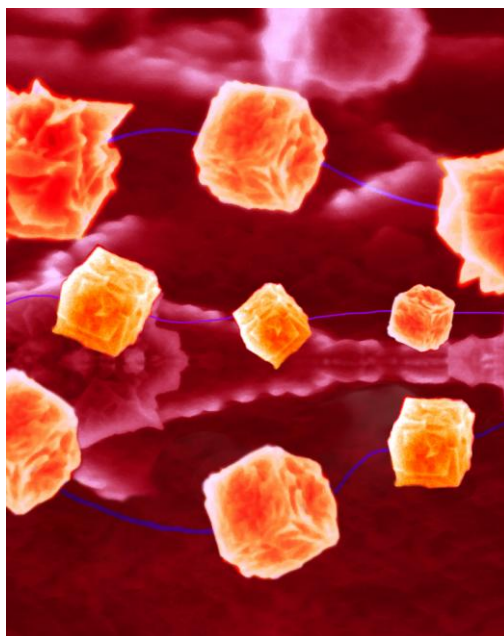
Произвођач, Cygnus Inc. of Redwood City, California, је још јуна 1999. од FDA тражио одобрење за употребу. Тренутна верзија, названа GlucoWatch G2 Biographer, обезбеђује читања сваких 10 минута. У клиничким студијама GlucoWatch мерења су обично у складу са традиционалним тестовима крви из прста. GlucoWatch је дао добру корелацију са досадашњим начинима самоконтроле гликемије. На пример, код 28 пацијената корелација GlucoWatch вредности и узорака капиларне крви била је 0,90. Код 12 пацијената који су глукозу одређивали у кућним условима, корелација у односу на уређаје за самоконтролу гликемије износила је 0,85. Корелација између два уређаја GlucoWatch која су ношена истовремено била је 0,94. Истовремено, најмање половина од корисника је доживела благе до умерене иритације на кожи. Недостаци су и велика осетљивост уређаја на промену телесне и спољне температуре, нагле покрете руке, изостанак мерења при појачаном знојењу коже, или самог гашења уређаја због грешака у мерењу.

Уређај је намењен за употребу код куће и у здравственим установама да допуни, не замени, информације добијене стандардним мерењем глукозе у крви. Учесталост аутоматског и неинвазивног читања пружа корисницима додатне информације о нивоима глукозе, које им могу помоћи у одлукама везаним за исхрану, лекове и физичку активност. Из тих разлога се све више раде испитивања нових поузданијих метода неинвазивног мерења глукозе у крви.

2.4.5. Nano-tetherball biosensor

Nano-tetherball biosensor снимљен је скенирајућим електронским микроскопом и дигитално обојен и побољшан, тако да прецизније показује нови прецизан биосензор за откривање шећера у крви и користећи шупље структуре са једним зидом угљеничне наноцеви пресвучене златом. (Слика 2.2).

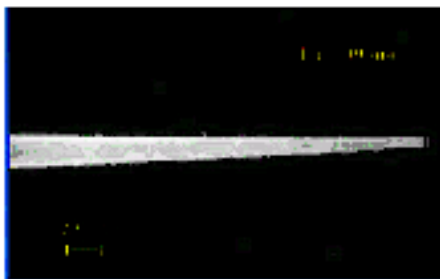
Уређај подсећа на мали коцкасти ланац усидрен на електронику од наноцеви. Наноцеви су пречника око два нанометара, или милијардитих делова метра, око 25.000 пута тање од људске длаке. Сваки ланац је сензор и усидрен је на електронику од наноцеви, који делује као конопач или ултра танка жица за спровођење електричног сигнала.



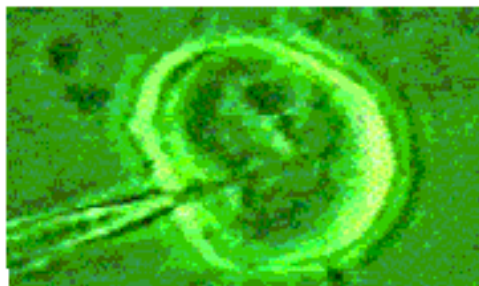
Слика 2.2. Nano-tetherball biosensor [43]

Истраживачи су претворила уређај у сензор глукозе заменом биотина са ензимом под називом глукоза оксидазе. Ензим изазива електрохемијске реакције у присуству глукозе и кисеоника, стварајући електрични сигнал. [43]. Наноцеви са једним зидом

су посебно погодне за електронске сензоре, јер струја тече ефикасније кроз жице које су само неколико нанометара у пречнику него што је то преко обичне жице. Поднета је патентна пријава у САД. (Прилог 28 и Слика 2.3)



Vrh nanosenzora



Nanosenzor u celiji

Слика 2.3 Наносензор [45]

Наноцеви имају пречник од око два нанометара. Нови биосензор је осетљивији од других у погледу два питања. Сензори углавном захтевају најмање пет пута више глукозе за генерисање сигнала. Овај сензор је у стању да осети мале количине док у исто време детектује широк спектар концентрација глукозе. То су две особине које се обично међусобно искључују. Једнослојне наноцеви су посебно погодне за електронске сензоре, јер струја тече кроз жице ефикасније свега неколико нанометара у пречнику.

2.4.6. The Accu-Chek Aviva Nano system , Roch Diagnostics

Roch Diagnostics је познат по производима везаним за контролу глукозе у крви. Системи праћења са интегрисаним ланцетама, тест тракама и софтвером за складиштење и анализу података све више представља важан део лечења оболелих од дијабетеса. Овај производ Roch-а, поред тачности нуди и већу удобност при анализи.

ACCU-CHEK AVIVA NANO укључујући и мерач, кодни чип, и тест траке, су заштићени патентима као и жигом Roche.

Biosensor electrode excitation circuit заштићен је патентима EP0505504, US4999582, CA2068214 (Прилог 29). Власник свих патената ACCU-CHEK AVIVA NANO је Boehringer Mannheim Corporation ранији назив, сада је то Roche Diagnostics Corporation. [37]. Описано је коло за примену биоосетљиве електроде. Коло садржи потенцијал извора побуде, операциони појачавач и има један улаз прикључен на потенцијал извора побуде. Електроде треба да буду правилно постављене у конектор. Операциони појачавач има пар улаза и један излаз. Један улаз је повезан до потенцијала побуђивања, а прекидач подразумева везу између поменутог операционог појачивача и раније поменутих контаката (излагање унутрашњој импеданси). Ако је висока импеданса између поменутих контаката долази до промена у потенцијалу повратног кола.

Сигнал подразумева везу повратног кола и средства за сигнализацију. Сигнал се састоји од напона напајања, високе импедансе повезане са напоном напајања, прекидача за повезивање поменуте високе импедансе и повратне информације кола и реакције која означава проблем као одговор на потенцијал поменутог прекидача чија је вредност близу вредности напона напајања, чиме се указује на присуство високе импедансе између поменутих контаката. Реакциона зона електрода омогућава да струја тече између у присуству анализата. Анализит је супстанца и представља објекат интереса у аналитичкој процедури у клиничкој хемији.

Biosensing meter with fail/safe procedures to prevent erroneous indications заштићен је патентима EP0702788, US5352351, CA2153877 (Прилог 30). Процесор израчунава линеарни збир свих узорка за тестирање и израчунава однос између те суме и последњег тј. тренутног узорка. Биореакциони мерач (22) прима узорак траку (10) која садржи електрично изоловану побудну электроду и реакциону электроду (12,14) премошћене у реакционој зони. Када кап биолошког узорка течности се нађе у зони

реакције обавља се низ тестова. Појачало је повезано са побудном електродом и производи излазни сигнал када обим биолошке течности се налази на правом месту и ствара тренутну путању између побудне и реакционе електроде. [38].

Уколико излазни сигнал прелази граничну вредност претходног тестирања тада излазни сигнал шаље информацију да је први праг вредности признат као индикација поменуте запремине узорка јер је та количина довољна да може да се обави анализа биолошке течности. Биореакциони мерач даље обухвата кључни уређај који садржи меморију са ускладиштеним вредностима, укључујући и граничну вредност одводне течности, дефинисану граничну вредност капи као и друге граничне вредности при чему процесор одређује да ли тренутна вредност премашује цурење поменутог тока граничне вредности, а ако не, тренутна вредност капи добија улогу првог прага.

Biosensing meter which detects proper electrode engagement and distinguishes sample and check strips заштићен је патентима EP0702789, US5438271, CA2153883. [39]. Омогућава рад биореакционог мерача са дозираним узорцима траке. Операциони појачавач кола има један улаз прикључен на први контакт и други улаз прикључен на референтни потенцијал, као резултат повратних информација у операциони појачавач (Прилог 31).

Биосетљив мерач који прима узорак траку састоји се из две електроде позициониране тако да буду електрично повезане када је узорак-трака убачена у мерач биосензора. Операциони појачивач има један улаз повезан са првом контакт електродом. Други улаз је прикључен за референтни потенцијал. Први и други контакт постају повезани побудом електроде када је узорак-трака убачена у биосетљив мерач.

Biosensing meter with pluggable memory key заштићен је патентима EP0746762, US5366609, CA2153884. Микропроцесор је одговоран за извршавање процедуралне рутине и вредности параметара добијених са кључне меморије у изазивању побуде

применом мноштва потенцијала. [40]. Вредности потенцијала тако и време трајања њихове примене су одређени вредностима параметара изведених из кључне меморије. (Прилог 32)

Biosensing meter with fail/safe procedures to prevent erroneous indications, [41] је обелодањен у пријави СА2175501. Овим се детектује да ли је пад капи крви био смештен исправно, тј. у зони реакције и после одлагања да се утврди да ли је количина узорка била довољна да омогући довољну хидратацију реактаната у зони реакције. (Прилог 33). Даљи развој иновација из ове области је усмерен ка интеграцији праћења и управљања подацима као и могућностима испоруке инсулина у циљу стварања система који имитира рад здравог панкреаса и регулише ниво глукозе у крви.

Код здравих особа, панкреас производи инсулин, који шећере и скроб претвара у енергију. Међутим, особе са дијабетесом типа 1 не производе свој инсулин, а они са типом 2 га производе, али не довољно. Сви дијабетичари са типом 1 и многи са типом 2 морају да дозирају унос инсулина како би им тело било снабдевано одговарајућом количином - а да би то радили како треба морају редовно да прате ниво шећера у крви због тога што одговарајуће дозе зависе од фактора као што су количина унесене хране или обављене физичке активности.

Stuart A Weinzimer, ендокринолог са Yale University, осмислио је вештачки панкреас који комбинује две постојеће технологије: константни мерач глукозе, који користи поткожни сензор како би мерио ниво глукозе у крви сваких пар минута, и пумпицу за инсулин која ослобађа инсулин кроз цевчицу која је такође уграђена испод коже [42]. Сензор глукозе шаље податке бежичним путем у џепни компјутер који је мало већи од iPhone-а и који садржи софтвер који је направила фирма Medtronic, Mineapolis (САД). Програм скенира податке из монитора и контролише пумпицу како би она избацила одговарајућу количину инсулина. Уређај повремено има тешкоћа да се адаптира на драстичне промене у нивоу глукозе, као што су оне које се јављају након

вежбања. Такође ће морати да прође још кругова тестирања, што би могло да потраје годинама, укључујући и тестове на великом броју пацијената која су обавезна пре него што Администрација за исхрану и лекове у САД одобри овај уређај [42]. Други, слични системи тренутно се развијају на Универзитету у Бостону, на Кембрицу и на Стенфорду.

2.4.7. Детекција глукозе у сузама - Contact lens integrated with a biosensor for detection of glucose and other components in tears; CA2683467

Физичка и хемијска својства материјала се мењају када се смањи број атома који чине материјал. Тада је распоред површинских атома другачији. Тако нпр., због својих особина колоидно злато и кристали гвожђа су познати као наночестице које се често користе у дијагностичкој примени. Познато је да особе које болују од *diabetes mellitus* треба да проверавају ниво шећера у крви више пута у току дана. Најчешће користе специјалне апарате који из периферне крви, убодом у прст на руци могу одредити ниво шећера.

University of West Ontario развио је најновију неинвазивну технологију која омогућава контролу глукозе уз помоћ контактних сочива која мењају своју боју уколико ниво глукозе варира. [31] Уградња наночестица у стандардни хидрогел сочива доводи до реакције честица са глукозом у сузама и мењају боју. Резултат својих истраживања објавили су подношењем патентне пријаве CA2683467 приоритета US20080193055P. (Прилог 34)

Руководиоци истраживања су Zhang Jin и Hodge William Gerald и они покушавају даљим истраживањима да развију мултифункционалан наноматеријал који се може користити за напредне биомедицинске уређаје или паковање хране. Претходна

истраживања су била посвећена студији хибридних наноматеријала и интеракцији између наноматеријала и биолошких система [32].

Други приступ, ради налажења решења детекције глукозе у сузама дат је у патенту Polymerized crystalline colloidal array (PCCA) chemical sensing materials for use in high ionic strength solutions. [35]. ASHER SANFORD A, ; REESE CHAD E, ; UNIVERSITY OF PITTSBURGH су обелоданили у свом патенту US6753191 од 22.06.2004. PCCA хемијски реагује са материјалима који су у стању да детектују концентрацију или ниво угљених хидрата, као што су глукоза, у оба случаја ниске и високе концентрације. Проналазак се даље односи на метод за одређивање концентрације угљен хидрата, као што су глукоза, у течностима као што су крв, сузе или друге телесне течности. (Прилог 35 и 36). Важна функција сензора и методе детекције обелодањени овим проналаском је способност да се ефикасно детектује глукоза у концентрацијама које су физиолошки типичне за људске телесне течности. Савремени тестови глукозе захтевају мање крви него у протеклим деценијама. Годинама је тај циљ представљао изазов за инжењере да дођу до осетљивих сензора који раде са малим количинама течности.

Ниво глукозе у сузама је главни изазов због недостатака као што су испаравање, ниже концентрације глукозе у сузама него у крви, добијање мање количине суза у услов не иритирања ока - има много више крви него суза. Међутим, Dr. George Grunberger и истраживачи са University of Michigan радећи на истраживањима везе глукозе у крви и осталим телесним течностима показали су добру корелацију између глукозе суза и глукозе у крви.

Ниво глукозе у крви треба да се креће између 3,9-5,8 mmol/l. Међутим, истраживања су показала да је ниво глукозе у сузама обично 30-50 пута нижи него у крви [33]. Такође је уочено да извештавање о промени нивоа глукозе кроз сузе заостаје око 30 минута у односу на промену у крви [34].

2.5. Кратак историјски развој контактних сочива

Контактна сочива су корективна, козметичка или терапијска сочива која се постављају на рожњачу ока. Иако се контактна сочива везују за проналазак модерног доба, прво идејно решење везано за настанак контактних сочива спомиње Leonardo Da Vinci у својим белешкама већ почетком 16. века.

1508. Leonardo Da Vinci. Шематске слике главе у води је користио као опис концепта система преламања светлости у контакту са оком. Da Vinciјева идеја о стакленим шкољкама на оку као рефрактивно корекционо средство се сматра зачетком развоја идеја контактних сочива.

1637. René Descartes. Сматрао је да се бољи лик може остићи увећањем лика на ретини. Скицирао је и продужио цев пуњену водом и поставио је на очну јабучицу. Цев пуњена водом је користио за демонстрацију принципа рада телескопа ради повећања лика на ретини. Ретина садржи видне станице (ћелије) и штапиће који помажу у регистровању светла и распознавању боја.

1685. Philip de la Hire. Он је увео коришћење сочива са различитом кривином задње површине наочара ради корекције кратковидости и истовремено неутрализујући рефракцију на корнеалној површини (сферној предњој површини) повећавајући видно поље. Радио је на инструментима за увећање. Погрешно се помиње као први који је дизајнирао контактна сочива.

1801. Thomas Young. Енглец који је описао апарат сачињен од сочива микроскопа и стакленог тубуса напуњеног водом. Покушао је експериментално да избаци рожњачу из диоптријског система ока и замени је другим сочивом. Рожњача је провидни кружни предњи део ока, нема крвних судова и исхрањује се путем дифузије из околног ткива. Проучавао је процес акомодације ока, тј. способности прилагођавања ока према даљини посматраног предмета.

1845. Sir John Herschel. Интересовање му је било корекција астигматизма рожњаче помоћу стаклених, наочалних сочива. Предложио је корекцију вида помоћу контактних справа. Објаснио је како треба подесити сферно стакло или неку врсту желеа преко површине рожњаче. Предвидео је употребу козметичких сочива и зато се сматра „оцем контактних сочива“. Описао је потребу да се коригује нерегуларна рожњача, контакт са оком, осећање ока, комбинацију чврстог материјала око меког материјала, потребу за провидним-транспарентним медијумом.

1859. William White Cooper. Међу првима предлаже употребу контактних средства у терапеутске сврхе. Да би се спречила иритација ока предлаже убацивање „стаклене маске“.

1886. Xavier Galexowski. Први који је применио терапеутска контактна сочива. Операција катаракте је често давала велики ризик за инфекцију рожњаче. **Xavier** је увео прекривање рожњаче 0.25-0.5mm дебелим желатинским квадратима који су били потопљени у 0.25% раствор живиног хлорида и 0.5% кокаин хидрохлорида. На тај начин је значајно смањена појава инфекције и уведен први систем испоруке лекова на такав начин.

1887. August Muller. Немац који је направио стаклено контактна сочиво као медицинско помагало човеку коме су били одстрањени очни капци. Muller and Sons били су оријентисани ка производњи и подешавању вештачких очију. Тај рад је само надовезан на истраживања која је Muller започео фитовањем дуваног стакла ради контактног пријањања на вештачко око при чему се није појављивало исушивање ока у периоду од 21 сата ношења.

1888. Adolf E Fick. Покушао је да направи контактна сочива као уређаје за корекцију вида. Радио је на зечевима. Користио је стаклене чауре испитујући замућеност рожњаче. Уочио је да се замућеност не јавља ако се иза рожњаче убаци ваздушни мехурић заједно са 2 % раствора глукозе.

1888. Eugen Kalt. Дотадашњи третман кератоконуса, оболења ока до којег долази до промене закривљености рожњаче у конусан облик и изобличење вида, Kalt је заменио применом притиска стакленим шкољкама које су имале исту кривину као рожњача. Сочива су побољшавала вид компресијом рожњаче према свом нормалном природном облику уместо сагоревања конуса рожњаче у циљу спречавања даљег процеса уз примену притиска.

1889. August Muller. Предложио је сличне облике задње површине сочива и предње површине рожњаче. Такође је тврдио да капиларно привлачење сузног филма омогућава пријањање уз рожњачу и покушао је да побољша сузну циркулацију подизањем ивице сочива на лимбусу (ивици где се додирују рожњача и беоњача). Запазио је да мањи радијус рожњаче захтева већу диоптријску корекцију и разматрао је улогу суза у метаболичкој функцији.

1892. Dr E Sulzer. Приметио је да неправилност рожњаче може бити смањена испуњавањем простора течномшћу која има исти индекс преламања као рожњача. Сматрао је да та „флуидна сочива“ служе као рефрактивни медијум.

1892. Henry H Dor. Користио је Fick-ове шкољке и покушавајући да реши проблем замагљености рожњаче користио је уместо раствора глукозе нормални слани раствор који је имао исту тоничност као сузе. Значајно је редуковао ефекте едема рожњаче.

1896. Thomas Lohnstein. Произвео је сочива са сланим раствором као пуњењем, т.к. „водене наочаре“. Мogle су се носити 1-1.5 сати. Наочална сочива-шоље, била су пуњена раствором соли и била су позната и као хидродијаскоп.

1896-1912. Веома слаб напредак на пољу контактних сочива.

1928. Предузеће **Zeiss** направило је први пробни сет стаклених контактних сочива различитих закривљености са различитим диоптријама.

1930. Leopold Heine проширио је **Zeiss**-ов пробни сет и направио да површина дела на роњачи не буде комплетно сферична.

1930. Rohm and Haas Company US развила је нову пластику на бази акрилне смоле. Такво меко и гуменоасто акрилно једињење показало је многе предности у односу на стакло као материјал за контактна сочива. Метилакрилат био је претеча ПММА (Poly-methyl-methacrylate) познатог као плексиглас. ПММА се користио први пут у Америци у авионској индустрији.

1934. Crawford and Rowland Hill, Imperial Chemical Industries (ICI) су пронашли Poly-methyl-methacrylate. ICI је производио под комерцијалним именом Perspex™. Perspex™ је латинска реч и значи прозачно. ПММА је касније заменио стакло у производњи контактних сочива због мале специфичне тежине-обезбеђивало лакша сочива, једноставна производња, тањи дизајн и модификација сочива у радњи оптометристе.

1938. Theodore Obrig је користио пластику за контактна сочива. Увео је флуоресценцију и кобалтну плаву лампу за испитивање флуида иза сочива.

1938. Istvan Gyorrfy тврдио је да је он идентификовао плексиглас као одговарајући материјал за контактна сочива.

1946. Dennis C England први је произвео контактна сочива од ПММА. Тражио је заштиту патентом US642144, 19. јануара 1946, али због очигледности описане у раду Eugen Kalt-a (1887), одбијен је.

1947. The Muller-Welt Contact Linsen фирма која се бавила начином складиштења сочива и снабдевала пацијенте широм Немачке и Аустрије.

1950. George H Butterfield Ранији дизајн сочива је био монокривински која су се фитовала 1.50 D равније него што је кривина централне корнеални кривине. То је побољшано концептом вишекривинског дизајна који је предложио Vaterfiled (US Patent No. 2,544,246). Равније постериорне кривине су апроксимиран сферични облик корнее и тиме су допринеле модерном концепту фитовање тврдох корнеалних CL

1954. Otto Wichterle i Drashoslav Lim су предложили експертима на пољу медицинске пластике да користе пластику уместо металних материјала за орбиталне импантате, јер пластика боље симулира живо ткиво.

Они су открили стабилни транспарентни гел полихидроксетил-метакрилата (PHEMA) који је абсорбер воде (38.6%), али пропустљив за нутрицијенте и метаболите. Испробали су своја прва сочива 1956. Били су неуспешни због велике тежине и ломљивости материјала. PHEMA материјал, који је био механички нестабилан је успешно модификован ксерогелом који се може хидратизовати без утицаја на његове физичке особине. То је резултовало у хидроксиетил метакрилат (HEMA) контактних сочива која су процесовану у вентрифугалној раствору. Аплицирали су за патент 1961, и добили га исте године. До краја 1962 су дизајнирали и изградили полуаутоматску линију за производњу контактних сочива. Аутоматизована је 1963.

1966. Bausch & Lomb су затражили права за производњу ових сочива док америчка Управа за храну и лекове (ФДА) 1968. их није означила као "лекове" и ставила под владину ингеренцију. ФДА је 1971. одобрила Bausch & Lomb-у производњу меких сочива Softlens.

1972. Norman Gaylord сматра се "оцем тврдох гас пропусних контактних сочива"

1974. Norman O Stahl, Leon A Reich and Edward Ivani су описали нови материјал за тврда гас пропусна сочива. Рад на новом полимеру (celuloza acetat butirat – RX56) довео је до производње сочива са високим индексом преламања, који је био отпоран на високе температуре. Пропусност за кисеоник, која је била већа него код РММА, је дозвољавала корнеи да боље одржава нормални метаболизам.

1978. Orlando A Battista је увео идеју о сочивима за једнократну употребу. Његова сочива су била направљена од колагеног материјала који се показао као нестабилан и растворљив у неким ензимима суза. Коришћење колагених материјала ни до данас није достигло комерцијалну употребу због ових проблема.

1980. Michael Bay хидрогелни материјали са високим садржајем воде су уведени као алтернатива колагена.

1983. Почела је производња и употреба меканих контактних сочива у боји.

1990. Назнака FDA да се одређени тип контактних сочива не сме носити дуже од назначеног рока.

1995. Произведена су дневна контактна сочива која су због своје практичности најзаступљенија на тржишту.

1997. Прва месечна силикон хидрогелна контактна сочива, Ciba Vision- Night&Day.

2004. Друга генерација силикон хидрогелних контактних сочива. Johnson & Johnson – Acuvue Oasys.

2005. Трећа генерација силикон хидрогелних контактних сочива, Cooper Vision – Biofinity.

2009. Прва дневна силикон хидрогелна контактна сочива, Johnson & Johnson- 1-Day TruEye.

2011. Вауч&Лом представља Purevision 2 HD, трећу генерацију силикон хидрогелних контактних сочива.

Данашњи развој контактних сочива поред корекције вида се усмерава и ка медицинској дијагносици и употреби наноматеријала нпр. ради праћења глукозе. Нанопартикуле које се налазе у сочивима сачињеним од хидрогел масе реагују на молекуле глукозе који се иначе налазе у саставу суза човечијег ока, затим долази до хемијске реакције која доводи до промене боје самог сочива, или нијансе сочива и тако особа која их носи може да схвати да је дошло до промене нивоа шећера у крви, било да је у питању пораст или пад шећера.

Данас контактна сочива се класификују по: типу материјала од којих су направљена, разлогу-индикацији ношења, садржају воде, ношењу и времену потребном за њихову замену, дизајну, начину производње, пропустљивости за кисеоник, боји и дужини ношења. Најпознатија класификација контактних сочива је она по врсти - типу материјала од којих су направљена: тврда гас непропусна Hard (PMMA) CL; тврда гас пропусна - Rigid gas permeable (RGP) CL; мека – hydrogel (HEMA) CL; Хибридна – Hybrid CL.

2.6. Утицај глукозе на крвне судове - крутост артерија

Болести срца и крвних судова су честа компликација услед дуготрајне повишене концентрације глукозе у крви. Савремена медицина сматра да између дијабетеса и кардиоваскуларних болести треба да стоји знак једнакости. У нашој земљи дијабетес је најчешће повезан са истовременим оболењима крвних судова и срца. Нека истраживања говоре да преко 12% оболелих од дијабетеса уједно болује и од срчане

слабости. Поред високог нивоа шећера у крви висок ниво инсулина оштећује крвне судове. Као врло «корозиван» посебно угрожава ендотел који облаже унутрашњост крвног суда. Утицај глукозе на крвне судове је значајан. Већини ћелија у организму је потребно да сагоревају глукозу уз помоћ кисеоника како би стварале енергију. Процесом варења угљени хидрати се из намирница разграђују до глукозе. Овај прост шећер се транспортује до ћелија помоћу крвотка. Панкреас лучи хормон инсулин који помаже да глукоза из крви пређе у ћелије. Уколико се унета храна брзо апсорбује у крвоток панкреас мора да одговори снажним лучењем инсулина. Нагли пад нивоа шећера у крви изазива грчење и сужавање артерија и самим тим њихово оштећење.

Наномедицина је дисциплина која произилази из опште нанонауке, која је оријентисана на медицинска истраживања. Подразумева очување и унапређење људског здравља коришћењем молекуларних алата и познавање људског тела на молекуларном нивоу. Интердисциплинарна сарадња између хемије, физике, основних наука и клиничке медицине у високотехнолошком окружењу доводи до нових истраживања и иновација. Напредак у нанотехнологији довео је до открића бројих нових вештачких материјала, укључујући угљенчне нанотубе.

Нанотубе имају сферну структуру и припадају фамилији фулерена. Крајеви нанотуба поседују капе сферног облика, сличне фулеренима. Наноцеви постоје у два облика као једнослојне наноцеви и као вишеслојне наноцеви. Угљеничне нанотуба су откривене 1991. године. Открио их је јапански научник Sumio Iijima. Од открића угљеничних нанотуба (Carbon NanoTubes) постале су важан предмет истраживања. Угљеничне нанотубе су један од изомерних облика угљеника са цилиндричном наноструктуром. Њихово име потиче од њихове величине, јер је пречник нанотуба реда неколико нанометара (апроксимативно 1/50 000 дебљине људске длаке) док им дужина може бити и неколико микрометара. Нанотубе имају веома велики опсег електричних, термичких и структурних особина које су различите код различитих врста нанотуба. Управо те особине их чине потенцијалним кандидатима за примену у

нанотехнологији, електроници, оптици, медицини као и другим пољима науке о материјалима. Сматра се да су угљеничне нанотубе најјачи и најчвршћи материјал откривен до сада. Ова особина је резултат ковалентних веза формираних између угљеникових атома. Тачније, сваки атом је спојен са још три атома, као у графиту.

Због симетрије и јединствене електронске структуре графена, структура нанотубе веома утиче на њене електричне особине. Све нанотубе су добри проводници топлоте дуж цеви-тубе, а добри изолатори бочно. Прелиминарни резултати испитивања токсичности су показала потешкоће у процени токсичности, јер под одређеним условима нанотубе могу пробити баријере мембране, што наговештава да уколико би ови материјали доспели до органа могли би да им нанесу оштећење. Јачина и флексибилности нанотуба чини их потенцијалним кандидатима у контролсању других наноструктура. Њихове значајне механичке особине су условиле њихову употребу у производњи где могу да замене челик.

Нанотубе се могу користити за термичко регулисање у електронским колима. Слој нанотуба дебљине 1nm се користи као специјални материјал за фабричке хладњаке. Ови материјали имају веома малу густину, приближно 20 пута мању тежину него бакар док су им расхладне особине скоро исте. Још једна од примена је у медицини. Нанотубе због свих својих особина се користе да испоруче лек у одређени део тела. Лек се стави у нанотубу и затим пусти да нанотуба дође до одређеног дела тела где ће се помоћу хемијског окидача испустити лек. Здравни крвни судови су са унутрашње стране глатки. Крвне ћелије се за њих не лепе, тако да се кисеоник лако транспортује у мишиће где је и потребан. Уколико дође до оштећења првобитно глатког зида крвних судова, кроз та оштећења бела крвна зрнца, такозвани леукоцити, продиру у ћелијске зидове, где граде калцификацију, артеросклеротичне наслаге и тако почиње један зачарани круг. Временом све више леукоцита продире у зид крвног суда и наслага постаје све дебља што доводи до крутости крвних судова. Пацијентима оболелим од кардиоваскуларних обољења услед стварања крвних угрушака у артеријама или сужења крвних судова, неопходна је уградња бајпаса.

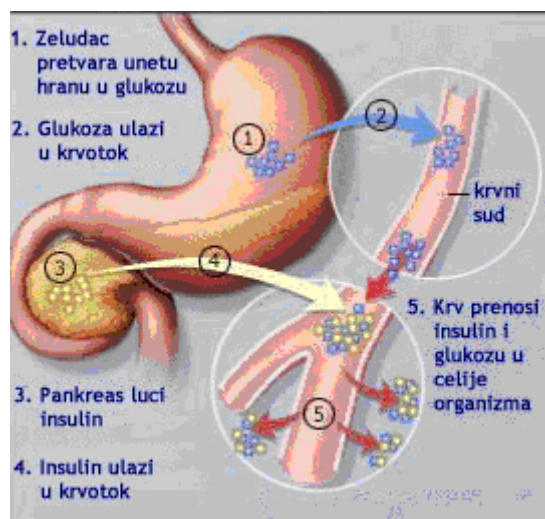
Премошћавање тог оштећеног дела крвног суда је могуће узимањем дела здраве вене или вештачке артерије/вене. Међутим, вештачке, пластичне артерије које се тренутно користе су сувише круте да би "пулсирале" док крв струји кроз организам у ритму откуцаја срца и нема их у малим величинама (мањим од 8 mm), због чега нису довољно делотворне. Такође је утврђено да материјал од ког се праве поспешује стварање крвних угрушака. Примена нанотехнологије и нанотуба у истраживању овог проблема довела је до низа открића и отворила нове могућности.

George Hamilton, васкуларни хирург и Alexander Seifalian, стручњак за нанотехнологију дошли су до новог техничког решења производњом вештачког крвног суда. Нова вештачка артерија је дизајнирана да имитира природну верзију и направљена је од полимера који је учвршћен са више типова специјалних молекула. Неки од њих стимулишу циркулацију, други матичне ћелије да се "закаче" за зидове суда што му повећава флексибилност и омогућава да се користи у малим величинама (мањим од 8 mm). С унутрашње стране има облогу - наслагу од милиона минијатурних бодљица, од којих је свака хиљаду пута тања од људске длаке, које привлаче матичне ћелије. Кад једном "уђу" у артерију, матичне ћелије расту и стапају се у ендотел - скуп ћелија које облажу здраве крвне судове. Оне обложе комплетну унутрашњост вештачке артерије, што је онда чине еластичном и спречава формирање угрушака крви. Нови калем (графт) пулсира ритмички како би се уклопио с откуцајима срца. Материјал од ког је направљен је јак, флексибилан, отпоран на згрушавање и не може да се прекине. Направљен је уз помоћ нанотехнологије и то тако да може да издржи велики притисак крви.

Основна функција артеријског система је да пружи адекватну понуду крви до ткива и органа. Лева комора срца ствара почетни талас притиска. Талас брзине путује између срца и аорте и користи се као параметар артеријске укочености. Назива се пулс брзине таласа, *pulse wave velocity* (PWV). Повећана PWV показује повећану крутост артерија која је уско повезана са старењем, артеријског крвног притиска и дијабетеса. Свака ћелија тела затиче се у једној ситуацији када она није више у стању да

преузима глукозу из крви и транспортује у своју унутрашњост. Глукоза тако остаје у кротоку, складишти се у облику масти или гликогена у телу или бива избачена из организма урином. Када се инсулин веже за рецептор на мембрани једне ћелије, он онда проузрокује у њој једну комплексну серију биохемијских реакција и подстиче једну врсту молекула-транспортера глукозе који су познати под именом GLUT4 да напусте своје паркиралиште које је смештено унутар ћелије и отпутују до унутрашње површине њене плазматске мембране. Кад стигну до мембране, они онда мигрирају до једног подручја унутар ње које се назива кавеоле [64]. Тамо уз помоћ једне друге серије биохемијских реакција идентификују молекуле глукозе, каче их за себе и транспортују у унутрашњост ћелије уз помоћ једног процеса који се назива ендцитоза.

Када се нађе унутар ћелије, глукоза онда постаје гориво које приликом свог сагоријевања у митохондријама ослобађа енергију која се користи за погон свих ћелијских активности. Тако ови GLUT4 транспортери смањују количину глукозе у крви преузимајући је из ње и транспортујући је у ћелије тела.

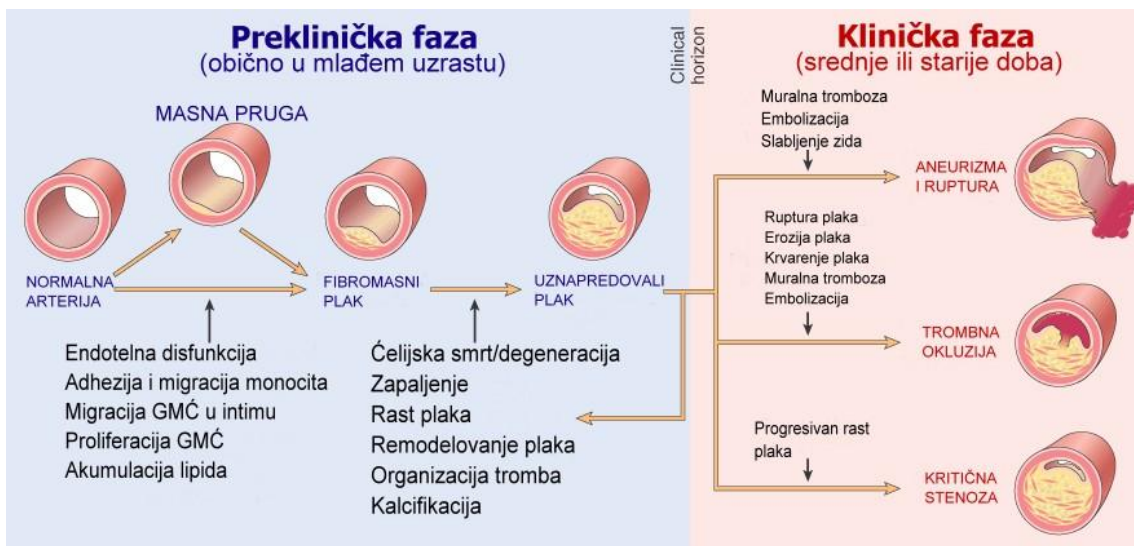


Слика 1.20 Проток глукозе и инсулина код здравих људи[66]

Повишен ниво шећера у крви изазива оштећења крвних судова. Зидови неких капилара постају порознији и пропуштају течност и масноће у околно ткиво. Другим капиларима и већим крвним судовима смањи се пречник толико да не доводе довољно крви и кисеоника до ћелија које онда престају да функционишу. Када се оштети велики број ћелија, смањује се функција многих органа, а најпре и највише ока, бубрега и периферних капилара.

Вид код дијабетичара првенствено слаби због оштећења једног важног дела ока који се зове ретина, па се ова компликација зове дијабетичка ретинопатија. Оштећење ретине настаје на два начина: први је стварање отока у центру ретине због цурења течности кроз зидове оштећених крвних судова, а други због недовољног прилива крви и кисеоника у ретину и стварања мрежице крвних судова који лако прскају. Међутим, дијабетес утиче и на веће крвне судове. У зидове крвних судова уграђују се масти, зидови постају дебљи, њихов унутрашњи пресек ужи а самим тим и артерије мање еластичне и покретљиве. Зидови артерије су еластични како би се успешно прилагодили крвном притиску. Старењем човека његови крвни судови губе еластичност и све су мање прилагодљиви променама крвног притиска. Ту појаву називамо "крутост артерије" (arterial stiffness) и можемо је одредити прегледом који је заснован на принципу таласне рефлексije. Најранија атеросклеротичним патолошка лезија је атеросклеротичним масна пруга, која се јавља у аорти и коронарним артеријама до 20. године у највећем броју случајева. Масна пруга је резултат акумулације серумских липопротеина унутар интима зида крвног суда.

Микроскопијом су уочљиве пенасте ћелије, Т-лимфоцити и глатке мишићне ћелије различите величине. Масна пруга може прерасти у фиброзни плак. Он настаје као резултат прогресивне липидне акумулације и миграције и пролиферације глатких мишићних ћелија. Глатке мишићне ћелије су одговорне за депозицију екстрацелуларног матрикса везивног ткива у виду фиброзне капе, која покрива структуре плака. Растом фиброзног плака наступа васкуларно сужавање лумена крвног суда и сметње у протоку крви.



Слика 1.21 Настанак артеросклеротичног плака, чест узрочник дијабетес[65]

Плакови који се развијају могу имати и сопствену крвну мрежу која је јако склона крварењу, у самим тим увећању плака [65]. Иако генерално категорисан као мера "крутости", ове мере пружају и информације о броју конкретних физичких својстава крвних судова, укључујући проширење, еластичност и отпорност на деформације који су у корелацији са дебелином зида крвног суда, променом дебелине зида као и пречника крвног суда.

Тонотрија подразумева мерење промена у облику артеријских таласа током времена. Патогени ефекти дијабетеса на крвне судове и друга ткива обухватају промене у саставу везивног ткива, повећање колагена, умрежавање и друге физичке последице гликозилације. Ове промене у физичким својствима крвних судова дају разлог у примени ове технике код контроле дијабетеса. Оштећени крвни судови имају утицај на функцију органа у коме се налазе. Обољење већих артеријских судова (артериоле, артерије) има медицински назив макроангиопатија (macro = велики, angio = суд, pati = трпети, патити), а малих (капилара) микроангиопатије (micro = мали). Када срце пумпа крв кроз тело оно мора користити одређену количину снаге да би покренула крв унаоколо. Крв која путује кроз тело под константним притиском гура зидове крвних судова. Што је већи крвни притисак то је јача снага

којом се крв гура о зидове крвних судова. Повећан притисак на зидове може довести до наслага мишића. Временом, висок крвни притисак проузрокује дебљање зидова крвних судова и њихову мању флексибилност, што значи да они постају ужи и лакше се оштете.

Висок ниво глукозе у крви, висок крвни притисак и висок холестерол могу да буду сваки на свој начин штетни за тело. Људи који пате од дијабетеса имају више од једног од ова три проблема. Обложени, уски и нефлексибилни крвни судови могу довести до тога да се крв блокира или постане оштећена. Ово може изазвати штету многим различитим деловима тела од органа као што је срце до најмањих крвних судова који су у мишићима и нервима. Због тога што дијабетес утиче на цело тело он може имати лош утицај на многе функције и органе.

Основна улога инсулина у организму је да контролише метаболизам угљених хидрата (шећера), масти и протеина. Инсулинска резистенција је стање у коме ћелије организма не реагују на дејство инсулина тако да инсулин не може да оствари свој биолошки ефекат. Инсулин је притом присутан у концентрацијама које су иначе ефикасне код здравих људи. Како би се супротставио отпору ћелија, организам ствара повећане количине инсулина, његов ниво у крви се повећава и настаје хиперинсулинемија.

Као део метаболичког синдрома, инсулинска резистенција, повећава ризик за настанак обољења срца и крвних судова. Панкреас производи све веће количине инсулина не би ли надвладао отпор ћелија, што једно време и успева па је ниво глукозе нормалан. У тренутку када ово више не буде могуће, долази до повећања нивоа глукозе у крви, и до развоја дијабетеса типа 2. Инсулинска резистенција → Артерије → Пораст крутости артерија (arterial stiffness). Атеросклероза је комплексна болест коју изазивају и подстичу бројни фактори ризика. Бројне студије указују да и код дијабетичара постоји убрзан процес атеросклерозе и да шећерна болест повећава ризик развоја атеросклерозе 2-4 пута. У основи, рано откривање и

адекватна терапија дијабета су и превенција кардиоваскуларних догађаја код ових болесника. Контрола гликемије значајно доприноси смањењу оштећења срчаних структура. HbA1c, или гликозилирани хемоглобин, тј. A1c показује просечну вредност шећера у крви током последња три месеца, односно његову концентрацију у еритроцитима, чији је век 120 дана. То је један од начина за утврђивање да ли је гликемија под контролом и пратећи меру просечне глукозе у крви у периоду од неколико месеци. Глукозе у крви се лепа за гликозилирани хемоглобин. Просечан ниво глукозе у крви (mg/dl) = $28.7 \times \text{HbA1c} - 46.7$. Просечан ниво глукозе у крви = $1.59 \times \text{HbA1c} - 2.59$. Познато је да повећање периферне и централне артеријске крутости се повећава са погоршањем стања толеранције глукозе.

Артеријска крутост варира од региона и типа артерије. У једној студији [67] где је било обухваћено 619 испитаника, после корекције за пол, старост, откуцаје срца, висине, индекса телесне масе и артеријског притиска, дијабетес типа 2 је био повезан са повећањем крутости периферних артерија, бутне артерије и каротидне артерије, док се то не може поуздано рећи за централну артеријску крутост. Старење је повезано са повећањем дужине аорте, и то се сматра да је још израженији код дијабетес типа 2.

Све више је студија које налазе корелацију између мерење крутости и дијабетеса. Досадашњи резултати пружају подстицај у предузимању темељније процене примењивости и исправност ових метода, посебно код дијабетичара. Међутим, комплексност захтева даља истраживања из области наномедицине не само у циљу лечења већ и у тражењу решења неинвазивне дијагностике.

3. УОЧАВАЊЕ ПРОБЛЕМА И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Након дужег времена глукоза утиче и на структуру и функцију крвних судова, живаца и других виталних органа и органских система. Редовно мерење глукозе у крви је један од најбитнијих фактора. Међутим, већина метода за одређивање глукозе су инвазивне и болне, тако да је изазов за научнике и страживаче налажење поузданог, континуираног, неинвазивног или минимално инвазивног начина мерења и праћења глукозе у организму. Кроз патентну документацију може се видети тежња истраживача у проналажењу нових неинвазивних или минимално инвазивних метода праћења концентрације глукозе у крви, са посебним освртом на проблематику тачности и поузданости таквих мерења. Одређивањем нивоа концентрације глукозе у воденим растворима на основу промене оптичких особина контактних сочива допираних наноматеријалима омогућава стварање нове врсте контактних сочива која би служила као додатни индикатор промене глукозе у крви кроз промену глукозе у очној водици. Полазећи од чињенице да мека контактна сочива садрже и до 40% воде, испитивање утицаја наноструктурних материјала уграђених у мека контактна сочива богата водом је од изузетног значаја. Примена полариметрије за *in vivo* детекцију глукозе базира се на чуло вида и очну водицу, због малог расејања светлости. Такође постоји мало временско кашњење у променама концентрације глукозе у очној водици у односу на глукозу у крви.

3.1. Континуирано мерење глукозе у крви

Континуирано мерење нивоа глукозе је од кључног значаја. Како због регулације уноса хране, тако и због дозирања и одређивања времена уноса лека у организам. Концентрација глукозе се брзо смањује приликом стајања пуне крви (око 0,5mmol/L сваког сата на собној температури), услед разлагања глукозе у еритроцитима путем

гликолизе. Ако се узорак користи као серум овај се мора одвојити што пре од коагулума, најкасније за 30-40 мин од узимања крви. У нехемоллизованом серуму, одвојеном од коагулума, глукоза је стабилна до 8 сати на 25°C или до 72h на 4 °C. Ако се користи плазма, додатком патријум-флуорида успорава се гликолиза, па стабилност глукозе на собној температури може да се продужи до 24 сата. Цереброспинална течност (течност у и око мозга и кичмене мождине) може да садржи бактерије или друге ћелије, па се концентрација глукозе мора одмах анализирати. Код 24-часовног сакупљања урина, у суд се пре почетка сакупљања додаје 5ml глацијалне сирћетне киселине или 5 g натријум-бензоата као конзерванса. За одређивање концентрације глукозе у крви постоји Више различитих метода, које могу да се класификују као: редукционе, хемијске и ензимске. Редукционе методе за одређивање концентрације глукозе у серуму се заснива на способности глукозе да директно редукује Cu_2^+ јоне до једновалентног, Cu^+ јона.

Недостатак ових метода је недовољна специфичност, пошто осим глукозе на исти начин реагују и друге редукционе супстанце присутне у серуму (креатинин, мокраћна киселина, глутатион, аскорбинска киселина). Данас је у употреби Бенедиктова модификација методе са Cu_2^+ јонима, али само као семиквантитативна метода за доказивања присуства глукозе у урину. Овај поступак је осетљив на присуство укупних редукујућих супстанци у урину.

Хемијске методе се заснивају на реакцији алдоза са фенолима или ароматичним аминима у киселој средини. Предности ове методе су задовољавајућа тачност, прецизност и осетљивост, а њени главни недостаци су корозивност, токсичност и нестабилност реагенса, и лажно повишени резултати као последица присуства уреје као и других алдоза, пре свега манозе и галактозе. Глукоза може да се одређује и загревањем са јаким киселинама, при чему се ствара 5 хидроксиметилфурфурал, чија се алдехидна група кондензује са фенолским једињењима дајући обојене производе [46].

Откриће ензима, као што је глукоза-оксидаза, омогућило је боље одређивање од хемијског одређивања. Clinistix траке су садржале ензиме глукоза-оксидазу и пероксидазу заједно са хромогеном који је изазивао промену боје. Визуелна промена боје у поређењу са приложеном картом са бојама омогућила је семиквантитативан резултат. Мерења шећера у урину још увек се примењују у великој мери као скрининг средство, у мањој мери у праћењу ефекта терапије. Мада су мерења глукозе у урину релативно јефтина, за разлику од мерења глукозе у крви, недостатак им је што она нису у стању да укажу на хипогликемију, на резултате утиче пацијентов ренални праг за екскрецију глукозе.

За мерење глукозе користе се три ензима: глукоза-оксидаза, хексокиназа и глукоза дехидрогеназа. Метод са глукоза-оксидазом је подложен утицајима лекова и других ендогених једињења у крви, док су хексокиназа и глукозо-дехидрогеназа потенцијално мање подложни интференцијама [47].

У свету се данас у свакодневной пракси (амбулантна и клиничка примена, клиничка испитивања) користи неколико метода континуирана мерења глукозе: минимално инвазивне методе - ензиматска транскутана електрода и микродијализа; неинвазивна метода - реверзна ионтофореза и диелектрична спектроскопија. Помоћу ензиматске електроде мерења се одвијају преко поткожне платинасте електроде у поткожном ткиву која мери напон струје настао оксидацијом глукозе. Мерење се одвија континуирано током 72 сата, а мерни инструмент бележи вредности глукозе сваких 10 секунди, потом на сваких пет минута израчунава просечну вредност глукозе за наведени период и складишти је у меморију.

Метода микродијализе употребљава биохемијску компоненту поткожнога ензиматског биосензоре у комбинацији с микродијализом. Како је реч о техници микродијализе, постављање је захтевније, али зато се тренутни резултати континуирана мерења глукозе могу очитати на екрану апарата који болесник носи

око струка. Апарат читава глукозу у поткожном ткиву сваке три минуте током 48 сати, а сви резултати могу се нумерички или графички приказати на рачунару.

Поступком реверзне ионтофореза из малог апарата у облику сата на руци одашиљу се електрони слабе струје под кожу узрокујућигибање глукозних електрона према катоди. На полеђини апарата налази се ензиматска гел-електрода која је прилепљена на кожу болесника, а бележи напон који се претвара у нумеричке вредности глукозе. Апарат у облику сата служи за 12-сатно праћење у кућним условима (бележи ниво глукозе у поткожном ткиву сваких 10 минута, па тако просечно измери 70 вредности глукозе током 12 сати, а за ново мерење потребно је само променити сензор-електроду). Диелектрична спектроскопија мери учинак глукозе на узорак електричног отпора насталог сопственом индукцијом на нивоу радиофреквенције, а може се мерити апаратом који хвата и шаље магнетне таласе.

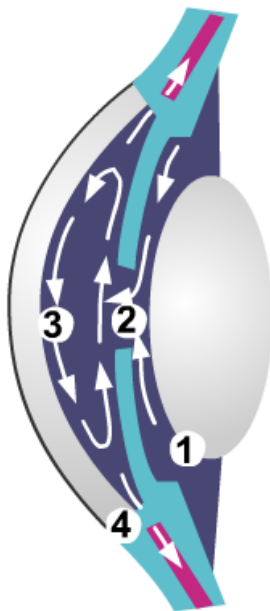
3.2. Очна водица и глукоза

Примена полариметрије за *in vivo* детекцију глукозе базира се на око и очну водицу, због малог расејања светлости. Такође, постоји мало временско кашњење у променама концентрације глукозе у очној водици у односу на глукозу у крви. Очна водица такође реагује на повишене вредности глукозе у крви. Када се повиси ниво шећера, у крвотоку се такође налази повећана количина глукозе које се веже за црвена крвна зрнца и не одваја се од њих све до краја њиховог живота. Тако повезана глукоза спречава посао еритроцита који преносе кисеоник у ћелије.

У дијабетичне промене предњег очног сегмента треба споменути честе упале очне спојнице због високе концентрације глукозе у сузама, смањена осетљивост рожњаче, смањена способност акомодације (гледања на близину), као и пролазно замућење вида због промена вредности нивоа глукозе у крви што доводи до осмотских промена у сочиву.

Сочиво има функцију да зраке светлости ломи и усмерава у жуту пегу. Зато оно мора бити прозирно. Ако би се она хранила путем црвених крвних жила или капилара човек не би ништа видео. Зато се она храни путем такозване дифузије (дифузија је кретање воде или отопљене материје са места веће концентрације на место мање концентрације). Да би се процес дифузије могао одвијати сочиво мора бити уроњено у течност. Ток очне водице може се видети на слици 3.1. Очна водица се ствара у задњој очној комори (слика 3.1., тачка 1), затим путује у предњу очну комору (слика 3.1. тачка 2). Она носи глукозу и кисеоник, односи отпадне материје (слика 3.1. тачка 3) и кроз Schlemm-ов канал излази ван (слика 3.1. тачка 4) [48].

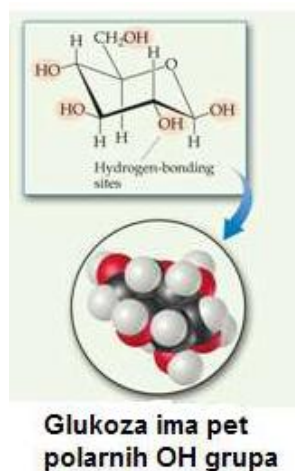
Раствори представљају сложене дисперзне системе у којима су фино уситњене честице једне супстанце равномерно распоређене између честица друге супстанце. Супстанца која се распоређује назива се растворена супстанца (растворак или дисперзна фаза), а супстанца у којој се она распоређује назива се растварач или дисперзно средство.



Слика 3.1. Ток очне водице[48]

Растворљивост супстанце се објашњава помоћу поларности. Код растварања важи емпиријско правило: Слично се раствара у сличном. Поларне супстанце (нпр. HCl) и јонска једињења се добро растварају у поларним растварачима (нпр. вода), а неполарне у неполарним. Обично се за пример растварања неполарних супстанци узима растворљивост органских једињења у органским растварачима. Код растворљивости важну улогу има и водонична веза. Раствор који се налази у равнотежи и не може растворити више супстанце назива се засићени раствор. За тешко растворљиве супстанце растворљивост се може процијенити на основу вриједности производа растворљивости. Глукоза, која гради водоничне везе је веома растворљива у води. (Слика 3.2).

Један од основних симптома повишене концентрације глукозе у крви је и замућеност вида. Из тог разлога јавила се потреба за тражењем иновативних решења у контактним сочивима као могућност праћења повишене концентрације глукозе у крви.



Слика 3.2 Молекул глукозе и растворљивост[48]

Као што је већ речено, појам наноматеријала односи се на оне материјале чије су димензије честица прашка, структуре зрна или произведених слојева реда величине од неколико до стотинак нанометара. Још у време Римљана је откривено да уколико

се стаклу дода врло мала количина злата, у облику металних соли, добија се тамноцрвена боја уколико се стакло на одговарајући начин обради. Злато након топљења па хлађења добија бледо жуту боју а затим током опуштања, боја прелази у тамно црвену. Током опуштања материјала долази до стварања честица металних кристала нановеличине у стаклу. Те честице су веома ситне да не могу распршити видљиву светлост тако да стакло остаје провидно. Међутим, те честице веома добро апсорбују светлост малих таласних дужина и на тај начин стварају промену боје.

Наночестице и нанопрахови се могу произвести у облику сол-гелова, аерогелова и колоида. Искуства бројних центара у свету показују да се успешност гликемијске контроле значајно побољшава са повећањем броја мерења гликемије током дана. Пошто се глукоза у крви углавном мери инвазивно (тестирањем крви) више пута дневно, што је болно и прилично нелагодно, траже се нова решења која би дала поуздане резултате уз неинвазивну или минимално инвазивну контролу. У том смислу, контактна сочива постају предмет проучавања у циљу налажења решења за овај проблем.

Посматрано са становишта електронике научници Microsoft Research и Универзитет у Вашингтону раде на пројекту израде сочива која би мерила ниво шећера у крви и преносила податке бежичним путем на разне уређаје попут паметних телефона, или алармних геџета типа беџева и наруквица и на тај начин би упозоравали кориснике да им је ниво шећера у крви пренизак или превисок. Сочива су базирана на ензиму осетљивом на глукозу. Када се ензим нађе у интеракцији са сузном водицом, изводе се специфична мерења која прате промене помоћу биокompatibilних електрода контактних сочива. Сочива би била опремљена сићушном флексибилном електроником и садржала би контролне и комуникацијске сензоре глукозе и антену. Услед проблема неинвазивног мерења глукозе, контактна сочива допирана наноматеријалима имају значајну улогу у истраживањима. Као први корак врши се мерење концентрације глукозе у раствору у циљу истраживања оптичких особина интеракције глукоза-раствор-сочиво.

3.3. Циљ истраживања

Рана дијагноза и свакодневна контрола су веома важни за дијабетичара да обезбеди здрав живот. Комерцијални сензори глукозе у крви се користе од 1970. Милиони дијабетичара користе убод из прста за кап крви 4-5 пута дневно ради провере нивоа глукозе у крви што је на годишњем нивоу скоро 1800 пута. Посматрано кроз иновације постоји снажна потреба проналажења неинвазивних уређаја који би помогли пацијентима да контролишу болест лако и безболно. Уместо откривања глукозе у крви, праћење ниво глукозе у другим телесним течностима може да обезбеди изводљив приступ за неинвазивне дијагностике и контроле дијабетеса.

Течности као што су урин, пљувачка и сузе имају велики потенцијал за неинвазивну дијагностику и контролу дијабетеса. Међутим, у поређењу са другим течностима тела, сузе су доступније него крв или интерстицијални течности, могу се чешће континуирано узимати и мање су осетљиве на разблаживање од нпр. урина. Суза је водени слој на површини ока и као део оптичког система има бројне функције. Просечна производња суза је у распону од 0.5–2.2 $\mu\text{l}/\text{min}$, тј. око 0.72-3.2ml суза се лучи по дану.

Сузна течност обично се састоји од преко 20 компоненти, укључујући и слану воду, протеине, глукозу итд. Мерење глукозе у сузама се проучава још од 1930. Знајући да замаглење вида може да буде знак недиагностикованог дијабетеса и да се појави онда кад је ниво глукозе у крви повишен ова дисертација користи ту чињеницу да испита како наноструктурни материјали уграђени у мека контактна сочива богата водом утичу на промену видљивог спектра под утицајем различитих концентрација глукозе у води.

Када је повишен ниво глукозе у крви, очно сочиво апсорбује глукозу и течност, чини их натеченим и тако изазива замагљен вид. Да бисмо могли видети, светлост мора бити у стању да неометано допре до мрежњаче. Замаглење вида није исто што и

ретинопатија и нестаје кад глукоза у крви поновно падне на нормалан ниво. Циљ истраживања је извршити карактеризацију базног материјала за контактна сочива, као и материјала допираних наноматеријалом.

Карактеризација опто-магнетне спектроскопије извршена је за основни материјал у сувом стању, у стању када се основном материјалу и адираном, нанофотонском материјалу дода 38% воде са три различите концентрације глукозе. Сочива израђена од ових материјала су потапана у водене растворе глукозе различитих концентрација и временског периода од 2h, 4h, 6h, 24h и 48h.

Примена нових врста контактних сочива коришћењем три различите врсте наноматеријала: фулерен C_{60} (fullerene) и фулерен хидроксилат $C_{60}(OH)_{24}$ (fullerenol) и фулерен метаморфен хидроксилат $C_{60}(OH)_{12}(OC_4N_5H_{10})_{12}$ (metformin hydroxlate fullerene). Ови наноматеријали су у току процеса полимеризације додати стандардном материјалу SL38.

Под утицајем различитих концентрација глукозе у води, која је саставни део контактних сочива, дошло је до промене спектра у видљивом домену. Ова промена долази још више до изражаја код контактних сочива која су допирана наноструктурним материјалима која на специфичан начин интерагују са водом и глукозом. Помераји у видљивом спектру су у корелацији са допираним наноматеријалом и његовом интеракцијом са глукозом.

Интензитет помераја зависи од концентрације глукозе. Ови ефекти су мерљиви и могу послужити као основа за развој меких нанофотонских контактних сочива која могу имати практични значај код дијабетичара.

4. МАТЕРИЈАЛ

Обзиром да растворљиви молекули могу лакше да уђу у биолошке системе и околину, растворљивост наноматеријала се посебно и пажљиво проучава. Некада се сматрало да је садржај воде контактнoг сочива кључни фактор за здравље и удобност контактних сочива. Међутим, развој науке и технологије допринео је да се данас зна да је за здравље рожњаче, приликом ношења контактних сочива, најважнија пропусност кисеоника. Кисеоник је кључни фактор за здравље рожњаче. Уколико рожњача није у довољној мери снабдевена кисеоником, јавља се хипоксија праћена низом симптома и тегоба. Кисеоник до рожњаче стиже на два начина, кроз сузни филм и директно кроз материјал сочива.

Мека контактна сочива упијају воду, и то је вода која омогућава оку да "дише" кроз контактна сочива. Имају размену суза само од 1% до 5%. Због тога није довољно снабдевање кисеоником само кроз сузни филм, већ је неопходна већа трансмисија кисеоника и кроз само сочиво, што значи да материјал сочива мора имати високу пропусност кисеоника. Садржај воде у контактним сочивима (CW) се одређује као однос тежине воде у сочиву (PW) према укупној тежини сочива засићеним воде (PL), изражено у процентима. $CW = (PW / PL) \times 100 \%$.

Међутим, висок садржај воде у контактним сочивима доводи до њиховог лакшег ломљења, мањи индекс преламања захтева да се производе дебља сочива, због непредвидивих ширења приликом хидратације, постоје потешкоће при стругању, због превеликог испаравања воде не могу се производити превише танка. С друге стране, предности високог садржаја воде у контактном сочиву су да имају већи Dk и обезбеђују боље снабдевање рожњаче кисеоником и флексибилнија су.

Избор материјала за контактнo сочиво зависи од више фактора. Контактнo сочиво би требало да пропушта кисеоник из околног ваздуха до рожњаче, зато што она не

добија кисеоник из крвних судова као остала ткива. Ако до рожњаче не дође довољна количина кисеоника, рожњача би отекла, јавиле би се микроцисте и дошло би до повећане инфекције.

Мека контактна сочива се прилагођавају облику ока, тако да кисеоник не може лако да заобиђе сочиво. Стога, мека контактна сочива треба да омогуће да кисеоник дифундује кроз њега како би дошао до рожњаче. Сочиво мора да се помера на оку како би поспешило проток суза између сочива и ока, не сме да се лепи. Влажљивост сочива је веома битна при избору материјала. Сочива су у сталном додиру са сузним филмом, који осим воде садржи и протеине, липиде, калцијум, бикарбонате и ензиме.

4.1. Важне особине материјала за контактна сочива

У релативно дугој историји контактних сочива, коришћени су различити материјали за њихову производњу. Циљ је да, се развије нови материјал који би требало после обраде да побољша оптичке особине трансмисије видљиве и блиско видљиве светлости као и да повећа осетљивост на контраст и перцепцију боје.

Уопштено раније су основа за полимере били молекули на бази угљеника, укључујући ацетате и РММА. Најновији полимери за сочива се заснивају на силиконима (силикона метакрилат и флуоросиликон акрилат) или на хидрогеловима (силикон хидрогел). Сви ови материјали у финалном облику садрже и компоненте које сочивима дају одређене карактеристике. Неке од њих дефинишу садржај воде и влажење површине, док други повезују полимере како би себи успоставио баланс између флексибилности, трајности и крутости

Употреба одређеног материјала за сочива захтева и добро разумевање рефракције материјала. Рефракција је преламање светлости када она прелази из једног материјала у други. За разлику од наочара, контактна сочива морају да буду направљена од материјала који је удобан за рожњачу ока. Важно је бити у

могућности контролисати тврдоћу, еластичност, храпавост, квашљивост и биокомпатибилност материјала.

Мека (хидрогел) сочива су направљена од полимера који су флексибилни сами по себи или апсорбују течност унутар полимерне матрице. Сочива од силикон хидрогела инкорпорирају силикон и хидрогел како би себи повећала пропустљивост кисеоника (што долази од силикона) док задржава мекоћу, удобност, хидрауличну и јонску пропустљивост. Прво меко контактнo сочиво је произведено 1971. и то су најпопуларнија сочива. Она су била направљена од полимера који се звао полиакриламид. За разлику од РММА у својој структури је садржавао атоме азота.

Важне особине материјала за контактна сочива подразумевају пропустљивост кисеоника што је особина материјала, а не сочива., добро влажење је неопходно за добру временску стабилност тј. толеранцију сочива, отпорност на гребање је есенцијална за одржавање добрих особина површина сочива, тврдоћа - за тврда сочива је главна особина за одређивање минималне дебљине сочива која је потребна за се одупире деформацији на оку, материјал мора бити стабилан, да би параметри сочива остали исти као и приликом производње, због комфора, доброг вида и минималне штетности, материјал мора бити отпоран на депозите, флексибилност меких сочива је такође важан фактор и мора обезбедити да се сочиво комфортно наслони на површину ока.

Оно што се захтева од материјала за контактна сочива је оптички квалитет, материјал мора бити транспарентан, са малим губицима светлости. Такође, материјал мора бити оптички хомоген, тј. његов индекс преламања се не сме мењати у простору, осим ако то није посебно захтевано и контролисано. Сви материјали морају бити биокомпатибилни, јер долазе у непосредни контакт са физички и физиолошки осетљивим органом у дужем временском периоду. Посебно, материјали не смеју поседовати компоненте које могу реаговати са корнеом или коњуктивом. Са гледишта произвођача, лакоћа производње је такође важна карактеристика. Коришћење материјала тешких за обраду, се рефлектују на цену, поузданост

финалног производа и одговорности произвођача за њихову употребу. Оптичке особине подразумевају индекс преламања особина материјала која одређује практичну дебљину произведених сочива. Уопштено, већи индекс преламања је бољи.

Спектрална пропустљивост би требала да буде уједначена дуж видљивог дела спектра тако да не утиче на било какве промене у перцепцији боја због селективне апсорпције на неким таласним дужинама или интервалима таласних дужина. Дисперзија се односи на зависност индекса преламања од таласне дужине светлости. Главни индекс преламања је онај који се мери за живину зелену линију на 546,07 nm. Главна дисперзија је разлика која се добија приликом мерења индекса преламања материјала за плаву 479.99 nm и црвену 643,85 nm линију. Последица дисперзије је хроматска аберација. Што је већа дисперзија, већа је и хроматска аберација (лонгитудинална и трансферзална). Било каква оптичка нехомогеност резултује у расејању светлости. То се огледа као измаглица и губитак светлости.

Poly(HydroxyEthyl MethAcrylate) (PHEMA), оригинални материјал патентиран 1955. године, О. Vihterle и D. Lim, Czechoslovakia. Релативно близак Poli(methyl methakrilatu) (PMMA, патентираном 1934.) Различитост је поларна хидроксилна (ОН) група за коју могу да се вежу молекули воде, око 38% садржаја воде. Покушаји да се побољша PHEMA кроз патенте, резултовали су ко-полимер PHEMA и Poli-Vinil-Pirolidone) (PVP), 55% воде.

Друге варијанте које су следиле су у већини случајева били комбинација два или три момомера као што су PVP (poli(vinil pirolidon)), MA (methacrylic acid), MMA (methyl metakrilate), GMA (gliceril metakrilate), DAA (diacetone akrilamide), PVA (poli vinil alkohol)). Хемија материјал утиче на садржај воде, пропустљивост за кисеоник (Dk), јонизитет, физичке особине, осетљивост на околинину.

4.2. Фулерени C₆₀

Најпознатији фулерен је C₆₀ или *Buckyball*. Он је најмање стабилан, али највише заступљен фулерен чији је пречник реда 1nm. Поред дијаманта и графита, фулерен представља трећу алотропску модификацију угљеника, која се састоји од 60 угљеникових атома. Од проналаска молекула C₆₀, 1985. , *Harold W. Kroto, Robert F. Curl* и *Richard E. Smalley*, и 1996. добили Нобелову награду за његово откриће, истраживања су показала да молекули фулерена формирају кристале на нано нивоу који су активни у воденим срединама. [55]. Када би се код графена неколико шесточланих прстенова заменило петочланим прстеновима, тај слој би био истиснут ван своје равни и постао би савијен. Постављањем петоуглова у одговарајуће позиције, добија се сферна структура састављена из 60 угљеникових атома - Бакминстер фулерен који личи на класичну фудбалску лопту. Због њихове електронске структуре фулерени могу да буду уређени егзохедрално са великим бројем различитих функционалних група. Са друге стране, због свог облика сферног нанометарског пречника, неколико атома и мањих молекула се може виртуелно заробити унутар његовог кавеза. Комбинација ових необичних карактеристика чини фулерене веома привлачним молекулима за широки спектар биомедицинских истраживања и примена. Један од кључних недостатака у примени фулерена је њихова мала растворљивост у води. Како би их начинили растворним у води, морају се функционализовати поларним групама као што су –ОН ; –COOH. Од свих фулерена растворљивих у води, они са неколико прикачених –ОН група, су највише испитивани и познати су као фулероли или фулереноли. Фулерени су модификација угљеника структуре облика кавеза. Закривљеност површине потице од укључивања петочланих прстенова у хексагоналну мрежу графенских слојева. Код најстабилнијих фулерена, петочлани прстенови су равномерно распоређени дуж површине и изоловани једни од других. C₆₀ и C₇₀ су најважније врсте међу фулеренима. Врло слаба растворљивост и висока кристаличност C₆₀, чине га суштински неупотребљивим као материјал за инжењерске примене. Још од његовог проналаска, испитују се методе за инкорпорирање фулерена у полимере, чији је крајњи циљ

производња материјала који се може обрађивати и који ће имати уобичајене особине органских полимерних материјала.

4.3. Фулеренол $C_{60}(OH)_{24}$

Истраживања на фулеренским дериватима указују на све шире могућности њихове употребе у биолошким апликацијама као што су: антиоксиданси, МРИ контрастни агенси, вектори лекова, ензимски инхибитори, биосензоре, антибактеријски и и др. Фулереноли спадају у групу једињења са највише испитаним биолошким особинама [59,60]. Фулеренол у широком концентрационом градијенту од милимолских до наномолских концентрација у воденом раствору формира наночестице. Величина наночестица варира у зависности од: рН средине, температуре, присуства металних катјона, протеина, поступка синтезе. При рН 3, димензије честица се крећу између 120 и 460 nm, док при вишим рН вредностима дијаметри честица опадају тако да се при рН 6 молекули организују градећи наночестице димензија 122 nm, а при рН 10 око 10 nm. У воденом раствору наночестице фулеренола показују протон акцепторске особине у рН интервалима: 3,6, 4,7, 5,8, 7,1-7,3 и 8,6-9,0 што је од посебног значаја за тумачење биолошке активности (акцептори протона). Димензије наночестица фулеренола на температури од 20°C су око 225 nm, а при повећању температуре ($\geq 45^\circ\text{C}$) димензије честице незнатно опадају.

Фулеренолске наночестице су детектоване у *in vitro* систему у интра и екстра целуларној течности као и у *in vivo* систему у ткиву органа и око органа у абдоминалној дупљи. Електронском микроскопијом је доказано присуство фулеренола у интрацелуларном простору [61,62], што указује на то да се молекули фулеренола раскидањем водоничних веза одвајају од наночестице и слободно дифундују кроз ћелијску мембрану у интрацелуларни простор, формирајући нову биолошки активну интрацелуларну наночестицу [63]. Механизам деловања фулеренола $C_{60}(OH)_{24}$ у биолошким моделима се највероватније базира на физичким и хемијским особинама формираних колоидних наночестица.

5. МЕТОДЕ И ТЕХНИКЕ ИСТРАЖИВАЊА

5.1. Спектроскопија

У мноштву инструменталних метода испитивања посебно место припада методама које се заснивају на особинама интеракције материје и зрачења, које једним именом називамо спектрометријским методама. Ове методе обухватају веома широко подручје и може се слободно рећи да се оне данас најшире примењују, како у индустријској контроли квалитета, тако и у научним истраживањима.

Основа за примену спектра у аналитичке сврхе је њихова зависност од природе супстанце. Фреквенција емитованог зрачења служи за идентификацију атомске врсте од које потиче, док је интензитет зрачења сразмеран њеној количини. Ове две особине чине основу квалитативне и квантитативне спектрохемијске анализе. Newton је први разлагао призмом сунчану светлост у светлосне боје.

Прави квантитативни захват започиње Fraunhofer користећи много бољи систем за разлагање светлости - оптичку решетку. У спектру су уочене дискретне линије. До њиховог открића сматрало се да зрачење извора има континуиран спектар (тј. да се интензитет зрачења мења континуирано као функција енергије или фреквенције). И данас су оптичке решетке основни елементи у анализи оптичких спектра. Основни елементи су извор зрачења, дисперзиони елемент или монохроматор, део који разлаже зрачење на компоненте према енергији, фреквенцији или таласној дужини и апсорбер зрачења. Ако су два од три елемента добро дефинисана онда се на основу емитованог и апсорбованог зрачења може сазнати нешто о ономе који је непознат.

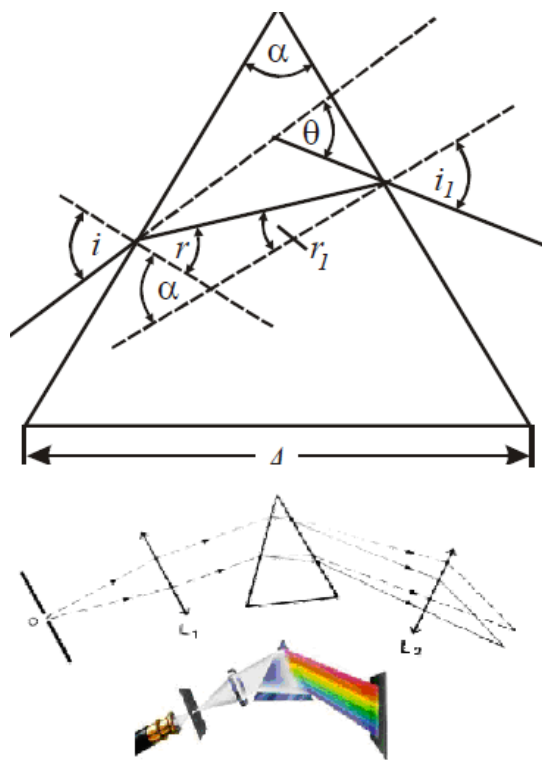
Спектроскопија је врло развијена дисциплина и дели се према врсти зрачења (фреквенцији) (радио, микроталасна, терахерцна, инфрацрвена, видљива, ултравиолетна, рендгенска, гама); нивоу интеракција (нуклеарна, атомска,

молекулска, агрегациона); проналазачу (Месбауерова, Раманова...); техници (Фуријеова, резонантна, ласерска, кохерентна, емисиона, апсорпциона)

За разлику од макроскопске скале где се већина промена одвија континуално на атомском нивоу појаве су дискретне. Елементарни догађај се или одигра у целини или уопште до њега не дође. Фотон се или апсорбује у целини или се не апсорбује уопште. На микроскопском нивоу све се дешава у скоковима и у порцијама (квантима) што се директно испољава у спектрима. Због дискретне (квантне) природе материје и већина спектара има дискретну структуру, тј., састоји се од дискретних линија или трака. Један од основних проблема спектроскопије на почетку њеног развоја било је успостављање везе између фреквенције емитованог или апсорбираног зрачења и својстава микросистема. То је питање разрешио Niels Bohr. Спектар фреквенција емитованог зрачења омогућава да се претходном релацијом реконструишу могућа енергијска стања микросистема. Такво разматрање је основ свих врста спектроскопија. Дакле, мерење фреквенцијског (енергијског) спектра микросистема омогућава реконструкцију енергијских нивоа тог микросистема. Уобичајен назив инструмента за добијање оптичког спектра јест спектроскоп. Спектрограф, трајно бележи слику неког спектра. Визуелни спектроскоп служи за директно опажање спектра оком, а спектрометар има уз тај спектар и мерну скалу, па њиме можемо читавати таласне дужине у спектру.

Битни делови спектроскопа су улазна пукотина (служи за геометријску дефиницију извора светлости у спектроскопу); систем за разлагање спектра у компоненте (призме или решетке); систем који за сваку фреквенцијску компоненту спектра формира посебну слику улазне пукотине. Избор материјала за израду призми код спектроскопа са призмом као и других оптичких детаља зависи од његових оптичких својстава и спектралне области за коју је инструмент намењен. За рад у видљивој области спектра користе се призме израђене од разних врста стакла (крон, флинт, калцијум - флуорид, камена сол, Силвин). Стакла апсорбују зрачења краћа од 360 nm, те се за рад у ултравиолетној области (до око 190 nm) користе призме израђене од

кристалног кварца. Призма разлаже светлост на зраке различите таласне дужине. При проласку светлости кроз призму зрак мења свој правац. Угао између првобитног правца и правца зраке после проласка кроз призму назива се угао скретања. Његова величина зависи од преломног угла α који заклапају преломне стране, индекса преламања материјала призме и упадног угла i . Кроз отвор улази светлост чији спектар испитујемо. Сочиво 1 смештена је тако да јој је тачка О (отвор) у фокусу. Тиме се постиже да сви зраци путују паралелно. Познато је својство призме да различито ломи светлост различитих фреквенција. Једнобојна светлост излази из призме под јединственим углом, чија величина зависи само од фреквенцији светлости. Сочиво 2 фокусира сваки од паралелних снопова за различите светлосне боје. Познато је својство сочива да фокусира паралелни снап у једној тачки. Позиција те тачке зависи од угла под којим паралелни снап пада на сочиво. Тај угао зависи од фреквенције. Коначан резултат је да су се различите компоненте улазне светлости фокусирали на различитим местима на излазу.



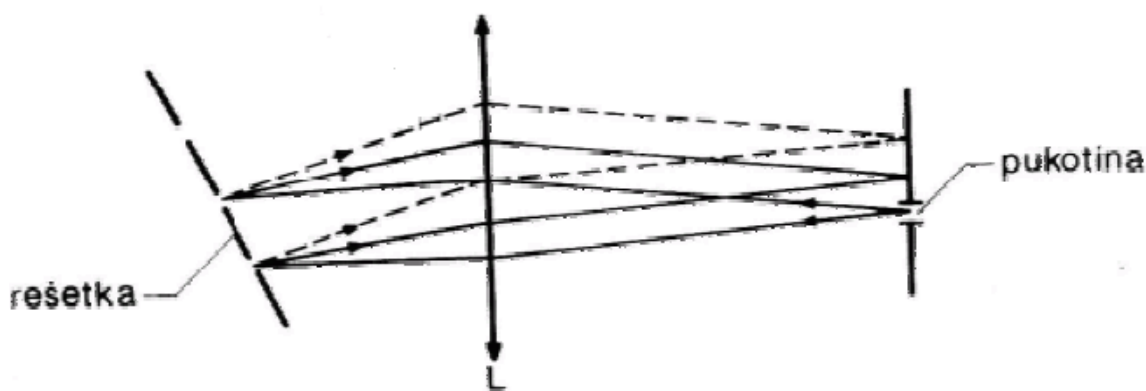
Слика 5.1. Принцип рада спектроскопа са призмом [51]

Светлост улази кроз отвор O смештен у фокусу сочива L_1 . На призму пада паралелан сноп беле светлости. Снопови различитих светлосних боја излазе из призме под угловима који карактеришу ту светлосну боју. Сочиво L_2 фокусира снопове који на њу падају под различитим угловима на различите координате у својој жижној равни. (Слика 5.1.) Најчешћу примену налазе тростране призме с преломним углом од 60° . Стаклене призме се израђују из једног комада, а кварцне из два да би се компензирало двојно преламање.

У спектроскопу са решетком процес разлагања светлости на компоненте обавља уместо призме решетка. Дифракцијске решетке употребљава се већ више од 100 година. Међутим, све њене могућности нису дуго биле искоришћене због тешкоћа при изради и репродукцији већег броја висококвалитетних решетки. Данас, многе решетки у много чему имају предности над призмама. Дифракцијске решетке састоје у суштини од великог броја блиско поређаних уреза, или дифракцијских линија. Што је већи број ових уреза, теоретски је већа и моћ разлагања решетки. Уколико су дифракцијске линије ближе једна другој, утолико је већа и дисперзија решетки. На слици 3.4. приказан је спектроскоп са равном дифракцијском решетком. Посебна особина такве конфигурације уређаја јесте двоструко кориштење сочива L . Оно најпре служи да формира паралелни сноп светлости, а затим да, пошто је решетка угаоно разложила светлост, сваки паралелни сноп једнобојне светлости фокусира на одређено место на завеси или зиду довољно удаљеним од извора светлости. Спектроскоп са решетком и једном сочивом L . Дат је на слици 5.2. Решетка разлаже улазни паралелни сноп у паралелне снопове различитих светлосних боја.

Решетка ради у рефлектирајућа моду, па се исто сочиво може користити још једном за фокусирање различитих светлосних боја на различитим координатама жижне равни. Решетке за ултравиолетну, видљиву и блиску инфрацрвену област спектра имају обично 300, 600, 1200 или 2400 уреза по центиметру. Спектар се може детектовати и регистровати различитим методама. За инфрацрвени спектар топлота

се конвертује у струју и тада одговарајућом методом региструје. Видљива светлост често се фотографише да би се из зацрњења филма установио интензитет. Савремене методе данас чешће се користе фотоелектричну конверзију светлости у струјне сигнале.



Слика 5.2. Спектроскоп са решетком [51]

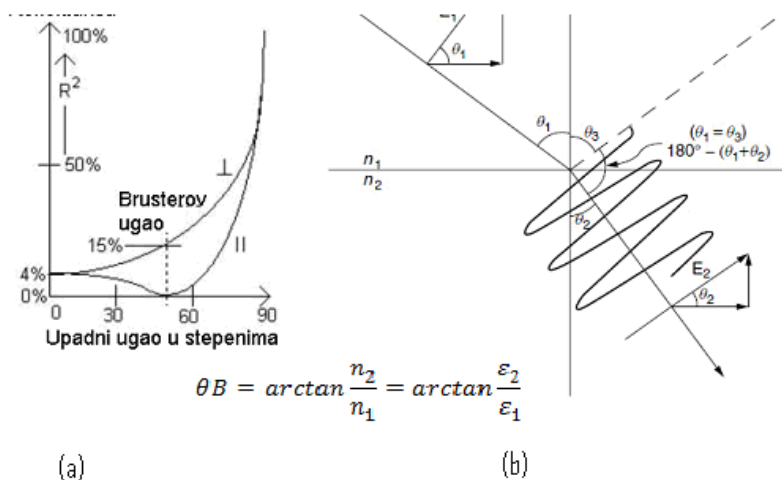
Значи и међуделовање електромагнетног зрачења и материје је дискретне природе. За приближни опис појава, поред квантне природе довољно је држати се првог принципа термодинамике из којег следи да укупна енергија система пре и после елементарног догађаја мора да остане очувана. У спектроскопији је тај принцип формулисан преко Боровог услова, према којем, да би дошло до интеракције, разлика енергијских нивоа у систему мора бити једнака енергији фотона електромагнетног зрачења.

У уводу је описано како се у спектроскопској методи микросистем побуђује неком енергијом што за резултат даје одзив у емисији карактеристичног зрачења. Спектроскопија врши дешифрирање тог спектра и даје закључке о његовом уређењу. Општи приступ оптичке спектроскопије је према фреквенцијском подручју у којем инструмент може да ради. Једна општа идеја јесте да микросистем има елементарне делове, од којих је састављен. Међу тим деловима појављују се карактеристичне

силе, а спектри могућих енергијских стања система само су одраз тих сила. Тако разликујемо атомска, молекуларна, нуклеарна и кваркова подручја спектроскопије.

5.2. Оптико-магнетна спектроскопија

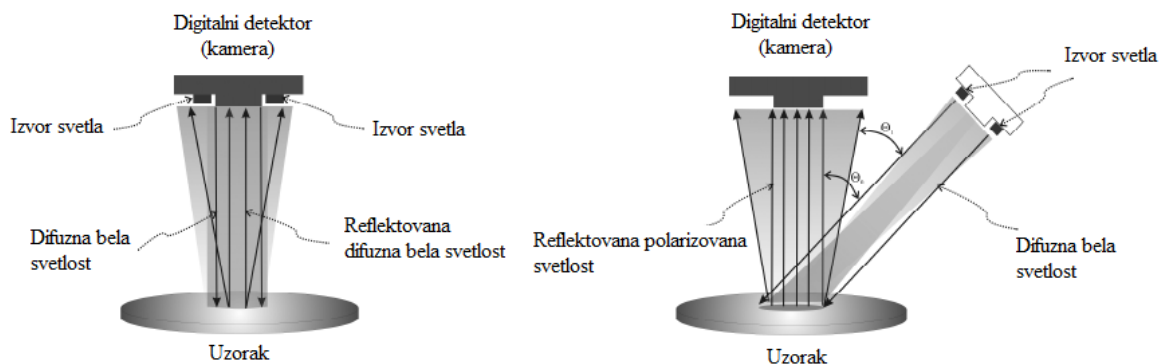
Фотон је довољно мали сензор, којим се може остварити осетљивост и неинвазивност интеракције са материјом. Најновији експерименти показују да су попречне димензије светлосног фотона, видљивог дела спектра око 0,06 – 0,11 nm. Оптичко-магнетна спектроскопија (ОМС) је техника базирана на интеракцији електромагнетног зрачења са валентним електронима материје. Класични оптички микроскопи дају слику која је заснована на електромагнетним особинама извора тј. светлости и материје, док ОМС је заснована на разлици дифузно рефлектоване беле светлости и поларизовано рефлектоване беле светлости. Поларизовано рефлектована светлост настаје када упадна бела светлост, у интеракцији са узорком, поприми карактеристике поларизоване светлости. До поларизације долази услед зависности правца простирања рефлектоване светлости од упадног угла. Посебна вредност упадног угла при којој се постиже овај ефекат назива се Брустеровим углом.



Слика 5.3. (а) Зависност интензитета рефлектоване светлости од угла упадног зрака; (б) рефлексија светлости под Брустеровим углом. [56]

Светлост се углавном поларизује када се рефлектује или преломи од / на граничној површини два оптичка материјала различитог индекса преламања (диоптера). Посебно, при углу који се зове Брустеров угао, поларизација је линеарна и рефлектовани и преломни зрак стоје под правим углом. (Слика 5.3)

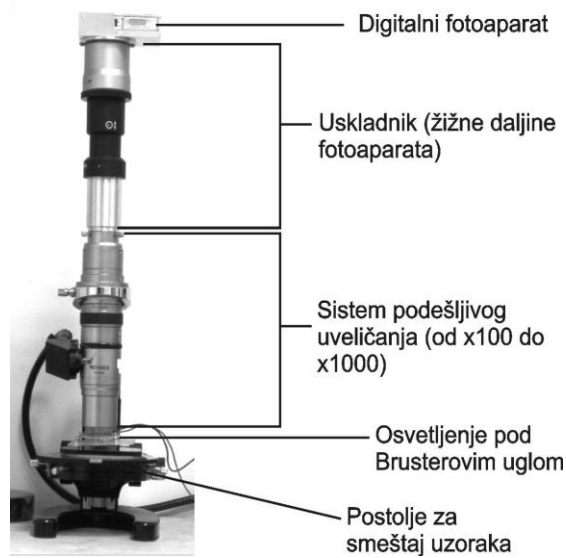
ОМС се битно разликује од микроскопа са обичном и поларизованом светлости, јер уместо директне поларизоване светлости користи рефлектовану поларизовану светлост и уместо дигиталне слике користи њену спектралну расподелу интензитета у црвеном, зеленом и плавом делу спектра у систему боја нпр. RGB. Добијени спектри представљају померај на лево и десно у односу на светлост којом се ексцитира (слично Рамановим спектром).



Слика 5.4. Принцип рада уређаја за опто-магнетну спектроскопију [57]

Вредност Брустеровог угла зависи од индекса преламања средина кроз које се простире светлост. $\theta_B = 53^\circ$ ваздух-вода, или $\theta_B = 57^\circ$ ваздух-стакло.

Уређај за снимање ОМС у потпуности је развијен на Машинском факултету Универзитета у Београду, у лабораторији *NanoLab*, (Слика 5.4.) која је у склопу модула за Биомедицинско инжењерство. Шема уређаја и његове главне компоненте су дата на слици 5.5. [56]



Слика 5.5 . Хардверско решење уређаја за снимање ОМС [56]

У овој методи основни алат је светлост, таласне дужине 400-700 nm. Светлост пада на испитани узорак по својој таласној дужини, параметру који се мери дуж путање простирања светлости. Већина експеримената се у почетку истраживања физичких својстава светлости односила на претпоставку да светлост нема никаква посебна (оријентисана) својства у другим правцима па се један светлосни зрак представљао правом линијом, и све особине светлости су узимане само у том правцу. Другим речима занемаривала су се својства светлости у другим правцима, укључујући и правац управан на правац њеног простирања.

Анализом лонгитудиналног и трансверзалног кретања светлости бавио се Њутн (Isaac Newton, 1642-1727), Брустер (David Brewster, 1781-1868). Френел (Jean-Augustin Fresnel, 1788-1827) 1817. и 1821. године дефинише поларизацију, а тиме и њена својства у правцима управним на правац њеног простирања. Циљ је регистрација низа енергетских промена које се дешавају на атому или молекули неке материје као што су емисија или апсорпција зрачења. На основу емитованог или апсорбованог зрачења које је карактеристика материје може се извршити идентификација.

Интензитет емитованог, односно апсорбованог зрачења је мера количине (концентрације) материје.

5.3. Спектроскопије: UV–VIS и NIR

Спектар је низ зрачења уређен према таласним дужинама. Утврђено је да електромагнетна зрачења обухватају таласне дужине свих вредности у интервалу од хиљаду километара до билионитих делова једног милиметра. Потпуни електромагнетни спектар требало би да обухвата сва ова зрачења, поредана у низу од најдужих до најкраћих таласа. Међутим, не постоји ниједан инструмент који би био у стању да разложи у спектар целокупно зрачење, које садржи све таласне дужине. Због тога се електромагнетни спектар дели у разне "области" према типовима инструмената који могу произвести и откривати таласе различитих дужина.

Ултраљубичаста/видљива (UV/VIS) спектрофотометрија је спектроскопска метода која обухвата проучавање апсорпције електромагнетног зрачења у области између 200 и 800 nm ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$). Како велики број органских једињења не апсорбује у овом делу спектра, то UV/VIS спектрофотометрија, у поређењу са другим структурним методама (IC, NMR, MS), има далеко мању примену за структурна одређивања и углавном се користи као комплементарна метода за идентификацију делова молекула који апсорбују у наведеној области, такозваних хромофора. Међутим, ова врста спектрофотометрија, тј. UV/VIS спектри добијени на овај начин, пружају веома корисне информације о структури испитиваног једињења.

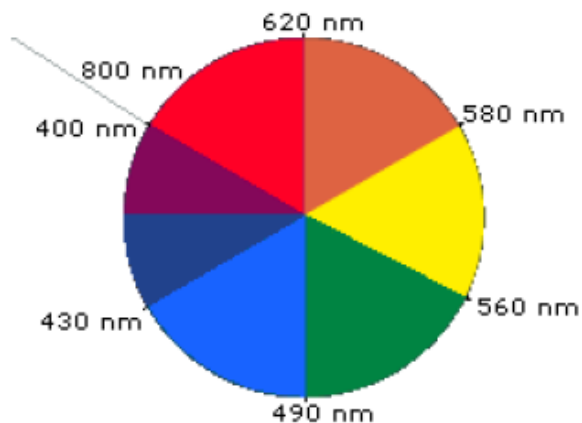
Свака спектрална линија заузима у жижној равни спектралног апарата одређени положај у зависности од таласне дужине. Знајући тачно параметре спектралног апарата и одредивши положај линије у жижној равни, може се израчунати таласна дужина. Јединица за мерење оптичких таласних дужина посебно у спектрохемијској области (200-1000 nm) је нанометар (nm). За разлику од макроскопске скале где се већина промена одвија континуално, на атомском нивоу појаве су дискретне, фотон

се или апсорбује у целини или се не апсорбује уопште. Значи на микроскопском нивоу све се дешава у скоковима и у порцијама (квантима) што се директно испољава у спектрима. Због дискретне (квантне) природе материје, већина спектара има дискретну структуру, тј. састоји се од дискретних линија или трака. Светлост је електромагнетни феномен и састоји се од два спрегнута таласа електричног и магнетног, који су међусобно управни, и који се под одређеним условима могу раздвојити (поларизовати).

Поларизација светлости дешава се у интеракцији светлости са материјом под одређеним углом. Ова спектроскопија често обухвата и блиско ултраљубичасто зрачење јер се за то оптичко подручје користе исте технике и исти материјали, а и инструменти најчешће могу снимати спектре у оба спектрална подручја - UV-VIS (*UltraViolet-VISible*). Поред примене за идентификацију органских једињења, UV-VIS спектрофотометрија се данас доста примењује у квантитативној анализи. Њене предности над осталим методама су у изузетно великој осетљивости и једноставном руковању инструментом.

Спектрална трансмисивност материјала је битна карактеристика и представља интензитет светлости која прође кроз узорак у поређењу са интензитетом светлости пре него што прође кроз узорак. Однос ових интензитета дефинише спектралну трансмитивност и изражава се у % на скали таласних дужина. Блиска инфрацрвена спектроскопија је техника анализирања узорака чији се принцип рада заснива на апсорпцији светлости одређене таласне дужине електромагнетског спектра молекула које садрже анализирани узорак.

Када бела светлост пролази или се рефлектује кроз раствор један део VIS спектра се апсорбује. Онај део спектра који преостане, а региструје га људско око је комплементарна боја. Слика 5.6 [58].



Слика 5.6 Боја апсорбованог зрачења (преузето и измењено)[58]

Квантитативна спектрофотометријски анализа заснива се на Веер -овом закону ($A = \epsilon \cdot l \cdot c$), који каже да је апсорбанца раствора директно пропорционална концентрацији апсорбујуће врсте и дебљини слоја кроз које зрачење пролази. За квантитативну анализу је битно да се мерења апсорбанце врше са највећом могућом тачношћу и осетљивошћу. Да би се то постигло битан је избор таласне дужине на којој се мерење врши.

Интензитет апсорпције зрачења дефинисан је Lambert-Beer -овим законом:

$$A = \epsilon \cdot l \cdot c,$$

ϵ -моларна апсорптивност;

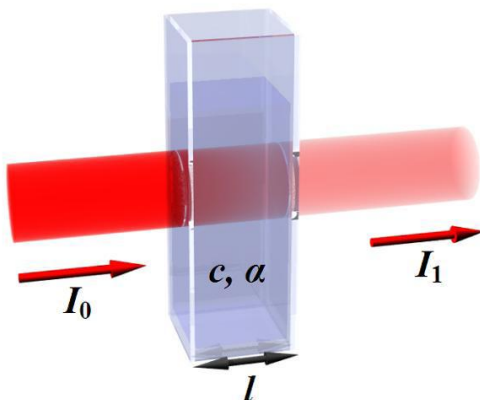
l -дебљина слоја (cm)

c -концентрација апсорбујуће супстанце (mol /l)

A - апсорбанца

I_0 - интензитет упадног зрака

I - интензитет зрака по проласку кроз узорак (Слика 5.7)



Слика 5.7. Интензитет апсорпције зрачења Lambert-Beer -ов закон [70]

Табела 8. Апсорпција светлости и боја супстанце[69]

Област таласних дужина апсорбованих таласа, [nm]	Боја апсорбованих таласа	Боја супстанце
380-435	љубичаста	жуто-зелена
435-480	плава	жута
480-490	плаво-зелена	наранџаста
490-500	зелено-плава	црвена
500-560	зелена	пурпурно црвена
560-580	жуто-зелена	љубичаста
580-595	жута	плава
595-650	наранџаста	плаво-зелена
650-730	црвена	зелено-плава
730-780	пурпурно црвена	зелена

За време континуалне промене таласне дужине пореде се интензитети референтног (I_0) и аналитичког (I) сигнала. Спектар се бележи помоћу штампача, најчешће као зависност апсорбанце (A) од таласне дужине (λ). Сваки апсорпциони максимум окарактерисан је таласном дужином (λ_{\max}) на којој се налази и моларном апсорптивношћу (ϵ) на тој таласној дужини.

Приликом описивања спектра неког једињења ове вредности се обавезно наводе за сваки максимум. Поред тога, због могућег утицаја на изглед спектра, увек се наводи и растварач. Начело UV/VIS спектроскопије је да проласком UV/VIS зрачења кроз раствор узорка, део се апсорбује A , а део пролази T . Најчешће, у кратком временском периоду спектрофотометар скенира UV/VIS спектар и на детектору региструје $\lambda(\text{nm})$ при којој наступа апсорпција. Растварач, тј. вода не сме апсорбовати UV/VIS зрачење.

6. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

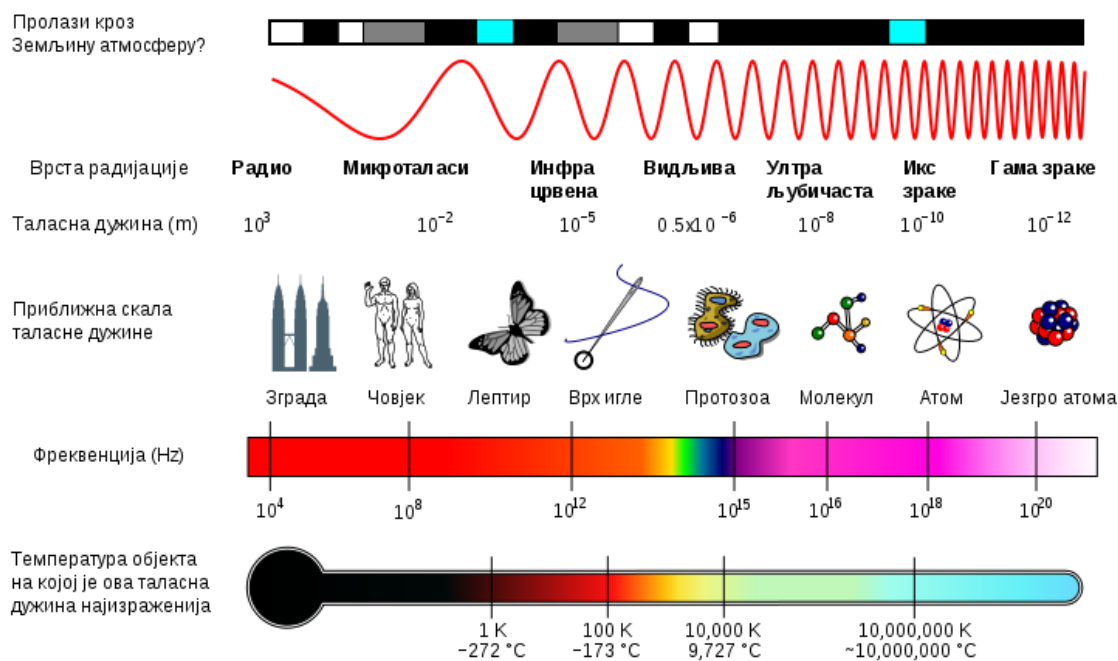
У аналитичкој пракси често је потребно да се утврди да ли је неки елемент присутан у узорку, али је важно и знати приближне податке о његовом садржају. Постоје различите технике одређивања концентрационог интервала једног елемента у узорку. Најједноставније методе омогућавају да се одреде главне компоненте, или да се одреди да ли су поједини елементи присутни у узорку изнад или испод неке одређене концентрације. Ова техника обезбеђује велики број информација из једног спектрограма, те се често користи за испитивања која претходе прецизнијим квантитативним одређивањима.

6.1 Поларизација светлости и оптичка активност глукозе

Светлост је таласне природе, али се поставља питање која врста таласа су светлостни таласи: лонгитудинални или трансверзални. Оснивач таласне теорије светлости, Најџенс претпостављао је да су светлостни таласи лонгитудинални. Тек почетком XIX века, проучавајући појаву поларизације светлости, Frenel је дошао до уверења да су светлостни таласи трансверзални.

Frenel је објаснио поларизацију светлости претпостављајући да су светлосне осцилације трансферзалне и да се оне у неполаризованој (природној) свјетлости врше у свим правцима нормалним на правц простирања светлости, тј. нормално на зрак.

У поларизованој светлости, међутим, трансферзалне осцилације врше се само у једном правцу, који је нормалан и у односу на зрак и у односу на упадну раван, учесто називану поларизационом равнином.



Слика 6.1. Електромагнетни спектар-опсег свих могућих фреквенција електромагнетног зрачења [71]

Поларизација светлости доказује да су светлосне осцилације трансферзалне. Када би светлосне осцилације биле лонгитудиналне, оне се не би могле поларизовати, јер се лонгитудиналне осцилације врше само у једном правцу - у правцу зрака. Такав зрак не би могао испољавати различите особине зависно од тога којом је страном окренут одбојној површини.

Поларизацију светлости при одбијању од стакла открио је Malus 1808. године. Посматрајући кроз исландски калцит светлост залазећег сунца која се рефлектовала на прозорима Луксембуршке палате у Паризу, Malus је, на своје велико чуђење, опазио да оба лика сунца, која су настајала услед двојног преламања, нису била једнако светла. Окрећући кристал, Malus је увидео да су та два лика постајала, час један, час други, наизменично светла и тамна. Malus је предложио сам термин "поларизација светлости". Поларизовано светло може настати на четири начина и то проласком кроз неки медиј, рефлексијом, распршењем, рефракцијом (ломом). Неки

медији пропуштају само светлост која титра у једној равнини. Тако их можемо користити као поларизацијски филтер - филтер који ће уклонити сву светлост што титра у равнинама које се нама не свиђају. Рефлексија од свих неметалних површина поларизује светлост. Тако употребом поларизацијског филтра, на пример, можемо уклонити рефлексије настале на стаклу, па можемо фотографисати кроз стакло излога. Када не бисмо имали поларизацијски филтер видели бисмо свој одраз у излогу. Распршење светла настаје у атмосфери, зато је небо плаво, а то распршење поларизује светлост. Неки фотографи на фотографијама имају интензивно плаво небо, јер користе поларизацијски филтар. Поларизација светла небеског свода догађа се према једноставном правилу.

Светлост се најјаче поларизује под углом од 90 степени у односу на смер у којем се налази Сунце. Тако ће, на пример, комплетан хоризонт бити поларизован када је Сунце изнад нас директно. За време свитања или приликом заласка сунца подручје где је поларизација најјача је директно изнад наших глава и простира се до хоризонта на нашој левој и десној страни, ако смо окренути у смеру Сунца. У осталим случајевима подручје најјаче поларизације се мења како се Сунце креће небом, тако да подручје у којем ће поларизацијски филтар дати највећи ефекат лежи негде између хоризонта и подручја директно изнад нас.

Познате су три врсте поларизације: линеарна, кружна и елиптичка. Линеарна и кружна поларизација могу се тумачити као гранични случајеви елиптичке поларизације, као што се и свака елиптичка поларизација може раставити на линеарну и кружну поларизацију.

Хиралност молекула је особина која се може често наћи код органских једињења као што су алкохоли, алдехиди, киселине, угљени хидрати, протеини итд. Свака органска супстанца која је хирална показује оптичку активност. За молекул кажемо да је хиралан ако нема унутрашњу симетрију и ако се не може поклопити са својим ликом у огледалу.

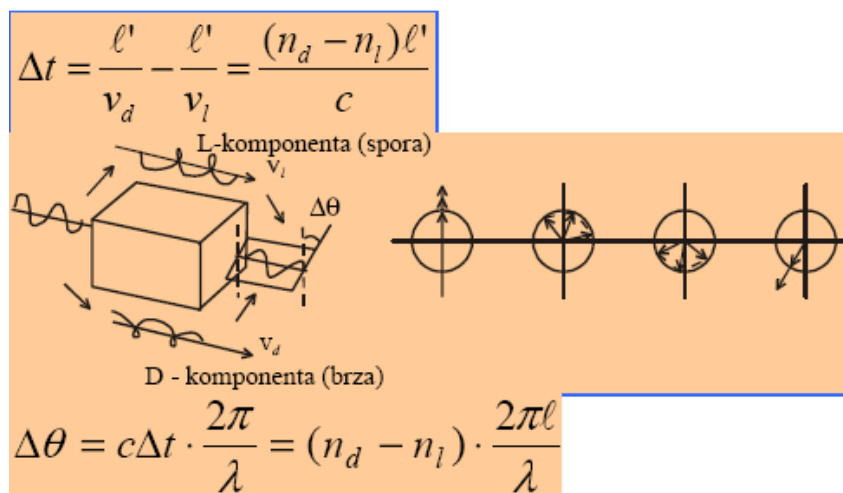
За неку супстанцу кажемо да је оптички активна ако има особину да обрће раван поларизоване светлости која се пропушта кроз ту супстанцу. Раван се обрће за неки угао који може бити у смеру казаљке на сату или супротном смеру.

Поларизована светлост је монохроматска светлост чије се осцилације врше само у једној равни нормалној на правац простирања. Молекули, као и људске руке, који не могу да се ротацијом или померањем поклопе са својим огледалским ликом су хирални. Линеарно поларизовано зрачење се врши у једној равни и врх електричног вектора описује синусоиду. Линеарно поларизована светлост одговара суперпозиције лево и десно циркуларно поларизованим таласима истог интензитета.

Оптичка активност глукозе је последица њене хиралне молекуларне структуре. Таква структура показује кружни индекс преламања након интеракције са светлом. То подразумева да лево-циркуларно поларизована светлост се простире са другачијом фазном брзином кроз оптички активну средину него десно циркуларно поларизована светлост. Произвољно поларизовани светлосни зрак може увек бити описан као слагање леве и десне циркуларне компоненте. (Слика 6.2).

Као последица, стање поларизованог светлосног зрака, који се преноси кроз раствор глукозе се мења, модификује. Оптички активне супстанце су провидне супстанце које обрћу раван поларизоване светлости. Оптичка активност зове се и "хиралност" и потиче од асиметричне структуре молекула или кристалне решетке.

Неке супстанције обрћу раван поларизоване светлости у смеру казаљке на сату / десногири, ако је $n_l > n_d$, а неки у супротном смеру казаљке на сату / левогири, ако је $n_d > n_l$. Кључни молекули живота су скоро сви левогири. Шећер је једна од најхиралнијих познатих супстанција.



Слика 6.2. Оптичка активност супстанци [72]

Број таласа сваке кружне поларизоване компоненте је одређен индексом преламања n_l и n_d за леву и десну кружну компоненту.

Угао ротације оптички активне супстанце је дефинисан:

$$[\alpha]_{\lambda, \rho} = \pi / \lambda (n_l(\lambda) - n_d(\lambda)) \quad 6.1$$

где је λ таласна дужина зрака који пада, зрачи и шири се.

Укупан степен ротације линеарно поларизованог зрака који се простире кроз оптички активан раствор:

$$\theta = [\alpha]_{\lambda, \rho}^T \ell c \quad 6.2$$

где је ℓ дужина пута светлосног зрака у узорку, c концентрација оптички активне супстанце. Овај закон је познат као Biot –ов закон.

Поред глукозе неколико других супстанци је присутно у течности ока. Сваки од тих молекула карактерисан је својом специфичном оптички ротационом снагом расипања. То је термин који се користи да опише промене у ротацији у функцији таласне дужине коју добија линеарно поларизована светлост која пролази кроз

оптички активну супстанцу. У свим материјалима ротације варира са таласном дужином.

$$[\alpha]_{\lambda, \text{pH}}^T \approx [\alpha]_{\lambda} = \sum \frac{C_i}{\lambda^2 - \lambda_i^2} \quad 6.3$$

C_i – су константе и λ_i - апсорпција таласних дужина у видљивом и близу ултравиолетном спектралном опсегу.

У датом изразу сматра се да је утицај занемарљив. Табела 6.1 приказује степен оптичке ротације глукозе за различите таласне дужине у видљивом спектру.

Табела 6.1 Оптичка ротација глукозе, Browne и Int. Crit. Tab. [73]

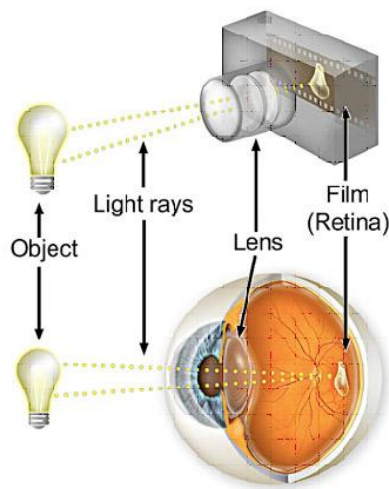
Таласна дужина(nm)	Browne (deg·ml /dm·g)	Int.Crit.Tab. (deg·ml /dm·g)
447	96.62	95.79
479	83.88	83.05
508	73.61	73.03
535	65.35	64.90
589	52.76	52.52
656	41.89	41.47

Угао специфичне ротације се назива и коефицијент пропорционалности $[\alpha]_{\lambda, \text{pH}}^T$, за дату температуру и таласну дужину употребљене светлости и она представља карактеристику оптички активне супстанце.

Најчешће се користи светлост таласне дужине 589,6nm (карактеристична жута линија у спектру паре натријума). Угао специфичне ротације глукозе је 52,56°.

6.2 Анатомија и особине људског ока са становишта мерења поларизације

Физика ока и оптички систем ока слична је камери и састоји се из система сочива кроз које пролазе и преламају се светлосни зраци, дијафрагме са уским кружним отвором (зеница) која регулише количину примљене светлости, мрачне коморе са негативом, коју у оку представља мрежњача која прима светлосне надражаје и оптички нерви, преко којих се преносе светлосни надражаји ка видним центрима у мозгу. Око има два главна фокусирајућа дела: рожњачу која врши око две трећине фокусирања и сочиво које врши фино фокусирање.



Слика 6.3. Процес вида [74]

Рожњача има сталан фокус, док сочиво може мењати свој облик и самим тим фокусирати објекте на различитим удаљеностима. Рожњача фокусира преламањем светлосних зрака, а угао преламања зависи од закривљености њене површине и њеног релативног индекса преламања.

Индекс преламања рожњаче је 1.376, очне водице 1.34, очног сочива 1.40 и стакластог тела 1.336. Индекс преламања рожњаче је приближно константан за све

људе, док закривљење варира. Сочиво је окружено деловима који имају приближан индекс преламања.

6.2.1 Дејство поларизације у предњој комори ока

Око човека функционише тако што одбијену светлост од објекта претвара у електричне импулсе и шаље их у мозак који ствара представу о спољашњем свету. Рожњача, зеница и очно сочиво ока заједно чине објектив који фокусира примљене светлосне сигнале и формира у слику на површини мрежњаче (ретине) која се затим, посебних хемијским процесом, претвара у наведене електричне импулсе. Наше очи су прилагођене за гледање у ваздушној средини. Вода, међутим, има приближно исти индекс преламања као и рожњача (вода-1,33, рожњача-1.376).

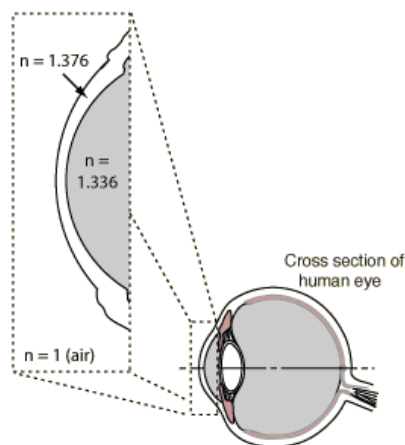
Разумевање поларизације светлости унутар течности ока је од изузетне важности ради регистровања присуства глукозе. Том приликом се разматра оптички пут тј. рожњача, течност ока и очно сочиво. Рожњача је транспарентна и главна оптичка површина ока. Одговорна је за око две трећине снаге очног преламања.

Рожњача садржи 78% воде и састављена је од пет слојева Epitel, Bowman слој, Stroma, Membrane Descemeti, Endotel. Рожњача је позната да утиче на пренос поларизоване светлости. То потиче због унутрашње структуре Stroma. Stroma рожњаче састоји се из мноштва колагених влакана (lamellae). Влакна су од фиброзног ткива равномерно распоређена поралелна међусобно и протежу се преко целог пречника рожњаче. Регуларан и правилан распоред колагених влакана је важан за одржавање транспаренције рожњаче. Верује се да се транспаренција остварује елиминациом расејања светлости помоћу деструктивне интерференције. Тај распоред одређује индекс преламања рожњаче који се процењује на $\Delta n=0.0028$. Неколико супстанци, тј. глукоза, протеини, млечна киселина, аминокиселина које су присутне у очној водици су оптички активне. Ипак глукоза остаје доминантна супстанца а након тога протеини и млечна киселина. Начелна разлика индекса преламања у људским

сочивима Δn је реда величине 10^{-6} и као такав у поређењу са рожњачом може се занемарити.

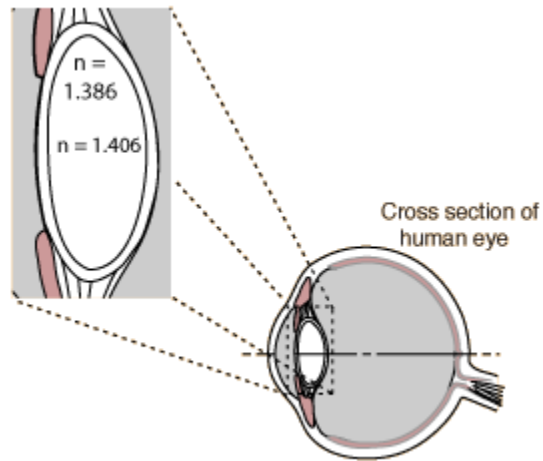
6.2.2. Индекси преламања светлости у појединим деловима ока

Рожњача представља најјачи део рефракциони моћи ока, обезбеђујући око 80% од снаге система. Индекс преламања рожњаче је око 1.376. Зраци прелазе из рожњаче у водену течност познату као водени хумор који има индекс преламања око 1.336, тако да је већина преламања на површини рожњача-ваздух.



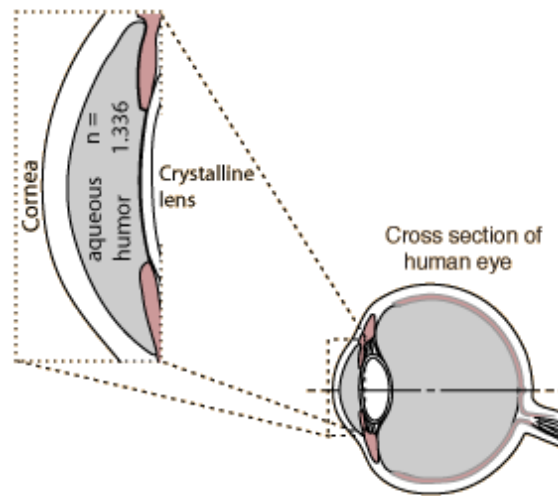
Слика 6.4. Рожњача [75]

Кристална сочива, око 9мм у пречнику и дебљине 4 мм, чини око 20% од рефракциони моћи ока. Индекс се креће од око 1.406 у центру и око 1.386 у спољним слојевима.



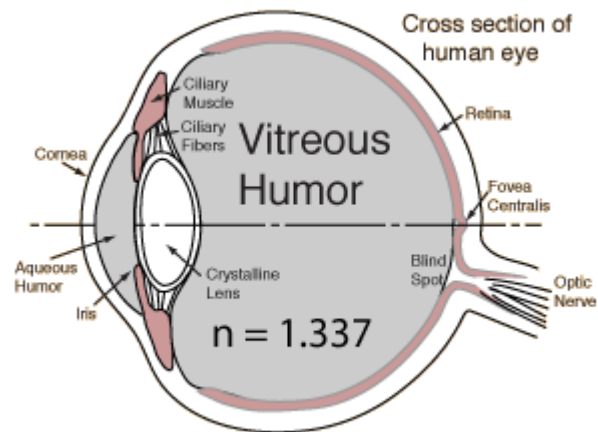
Слика 6.5. Кристална сочива [75]

Предња комора ока је испуњена течношћу ткз. "водени хумор", која има индекс преламања око 1.336. Она је одмах поставља иза рожњаче .



Слика 6.6. Очна водица [75]

Већи део коморе ока је испуњен желатинозним садржајем ткз. "стакласти хумор", који има индекс преламања око 1.337.



Слика 6.7. Унутрашњост очне јабучице [75]

Код нормалног ока, светлосни зрак после преламања у сочиву улази у унутрашњост очне јабучице и пролази непромењен кроз гел који испуњава очну јабучицу и одржава њен округласти облик. Тај гел назива се витреус - vitreus. На крају свог пута светлосни зрак, се код нормалног ока фокусира на мрежњачу.

6.2.3 Navarro модел

Ради упрошћавања прорачуна ширења светлости унутар спољне коморе ока, дефинишу се модели и описује оптички пут улазног светлосног зрака и стање поларизације. Овај модел обухвата главне оптичке карактеристике ока уз минималну сложеност ока. 1924. Gullstrand направио је модел ока са шест површина. Кристална сочива са високим индексом преламања у центру, а са ниским индексом у љусци. Касније је смањено на четири површине због сложености и дуготрајности испитивања пута светлосног зрака.

1952. Emsley направио је модел са једном површином да би упростио модел праћења светлосног зрака. Велики проблем свих тих модела је да су све те површине биле сферичне. Прорачуни су били изводљиви али су одступали од клиничних налаза.

1971. Lotmar је на основу клиничких мерења направио модел предње површине рожњаче и задње површине сочива ротационо симетричне асферичне. Усвојена је парабола.

1983. и 1985. Коојман и Navarro су додали асферичност за све четири површине њихових модела. Коојман модел је базиран на расподели светла на мрежњачи. Navarro је додао дисперзију за хроматске ефекте, тј. да се светлосни зраци различите таласне дужине фокусирају на различитим тачкама дуж оптичке осе сочива. Разлог је јер индекс преламања зависи од таласне дужине, тако да сазраци краће таласне дужине, нпр. плаве, преламају више, под већим излазним углом од оних са већом таласном дужином.

Површине преламања се описују као конусне које се као такве уклапају у анатомске чињенице ока. Све површине показују ротациону симетрију дуж оптичких оса, тако да цео оптички ситем Navarro модела ока показује такође ротациону симетрију. Тако упрошћено димензијално Navarro око које садржи оптичке осе може се разматрати. Предња комора ока садржи површине предње-задње рожњаче, течност ока и предњи део сочива. Предњи део рожњаче је описан као елипса, задњи као круг и предња сочива као хипербола. (Слика 6.8.)

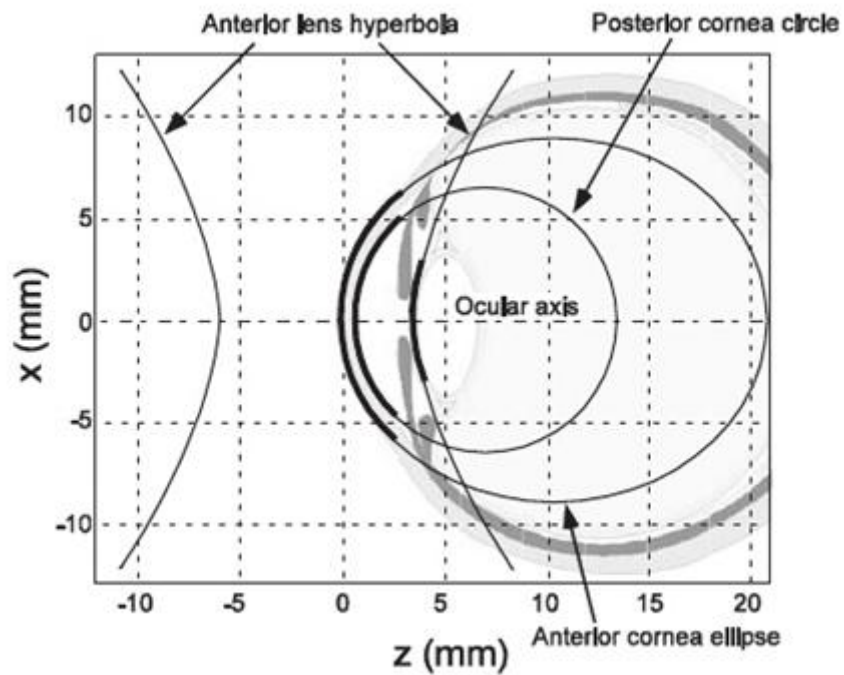
Одговарајуће криве профила ока могу се приказати:

$$z(x) = \frac{R - \sqrt{R^2 - (1+Q) \cdot x^2}}{1+Q}$$

Модел је примењен за симулацију различитих експерименталних метода и одговарајући параметри дати су у табели 6.2

Табела 6.2. Модел симулације различитих експерименталних метода[76]

Површина ока	R (mm)	Q	Очни медијум	d (mm)	n
Предња рожњача	7.72	-0.26	Рожњача	0.55	1.3760
Задња рожњача	6.5	0.00	Водени хумор	3.05	1.3374
Предња сочива	10.20	-3.13	Сочива	4.00	1.4200
Задња сочива	-6.00	-1.00	Стакласти хумор	16.32	1.3360



Слика 6.8 Navarro око-предњи део рожњаче је описан као елипса, задњи као круг и предња сочива као хипербола [77]

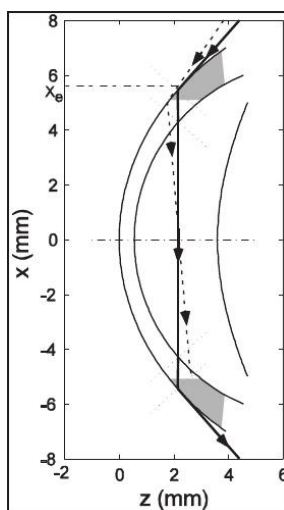
Дијаметар рожњаче код одраслих је у опсегу око 10.5-12.5mm. Ради лакшег прорачуна узима се вредност 10mm. Ова вредност описује лук рожњаче дат на слици тамном линијом. Слика 6.8.

6.2.4 Тангентни пут и Брустер шема

Приступ тангентног пута за полиметричку детекцију глукозе у људском оку је једноставан и примамљив за разматрање. Међутим, компјутерска симулација показује да овакав приступ има ограничења и да може имати слабу примену у пракси због анатомских и рефракционих особина рожњаче. Зато се разматра нова шема применом Brewster рефлексације на очним сочивима. Проучавање је теоријско и разматра се модел Navarro ока. За теоријско истраживање развијен је програм симулације на MATLAB®.

6.2.4.1. Приступ тангентног пута

Овакав приступ подразумева линеарно поларизовану светлост која улази у рожњачу и пролази тангентно кроз течност ока.



Слика 6.9. Приступ тангентног пута [76]

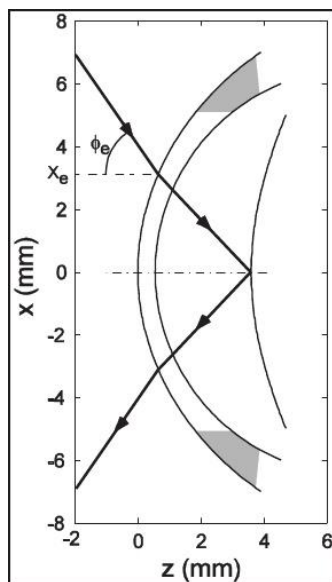
Док светлост путује кроз течност линеарно поларизована светлост почиње да ротира услед оптичке активности молекула глукозе. Мерење ротације на излазу обезбеђује директно одређивање концентрације глукозе према једначини:

$$\theta = [\alpha]_{\lambda, pH}^T \ell c \quad 6.4$$

Упадни зрак светлости мора ући у предњу рожњачу на минималном растојању x_e од оптичких оса да би постигла тангентни пут. Применом симулације та вредност износи $x_e = 5.45 \text{ mm}$.

6.2.4.2. Брустер шема

Део поларизованог светла сонде се рефлектује од сочива под Brewster углом θ_B и према Navarro прихваћеном моделу може се израчунати да је $\theta_B = 46.72^\circ$ за таласну дужину $\lambda = 589.3 \text{ nm}$. (Слика 6.10).



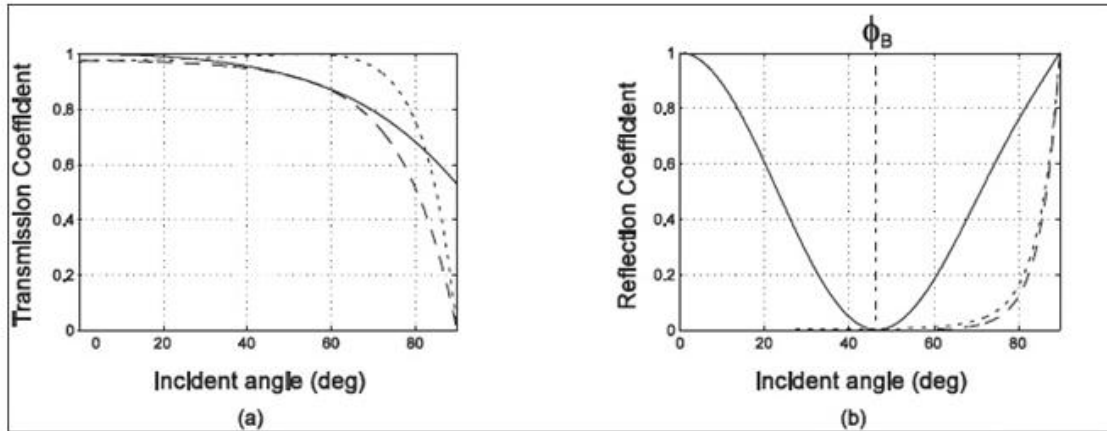
Слика 6.10. Безконтактни приступ течности ока [76]

Рефлектована светлост под тим углом је потпуно линеарно поларизована са поларизационом оријентацијом управном на раван преламања. На тај начин, ван ока степен поларизације тог зрака је ротиран молекулима глукозе у течности ока и на тај начин носи информације о концентрацији глукозе.

За постизање оваквог оптичког пута зрак сонде мора ући у рожњачу на $x_e=3.12$ mm од осе ока са улазним углом у односу на осу ока $\theta_B= 55.4^\circ$. За разлику од приступа тангентног пута, ове вредности није тешко постићи у људском оку. Brewster шема је мање осетљива на ефекат индекса преламања рожњаче. Заправо, ефективно мерење светлости је на рефлектованом, тј. преломном зраку. На тај начин индекс преламања рожњаче идеално показује мерене резултате само пролажењем светла кроз рожњачу. Поларизациона оријентација упадног зрака је од изузетне важности у Brewster шеми. Коришћење кружне поларизације има предност у односу на линеарну поларизацију уколико се светлост простире унутар оптички активног узорка пре Brewster рефлексије. Кружно поларизована упадна светлост не реагује на оптички активан узорак као што то ради линеарно поларизована светлост.

Разматрањем рефлексије на додирној површини течност-сочиво, Fresnel једначине показују да електромагнетни талас рефлектован на додирној површини између средина различитих индекса преламања пролазе кроз фазе промена. Та промена је функција угла преламања и различита је за паралелну и нормалну компоненту вектора електричног поља. За угао преламања мањи од $\theta_B= 46.72^\circ$, нормална компонента изврши промену фазе π , док паралелна компонента нема промене фазе. То значи да се стање поларизације огледа на хоризонталној оси равни поларизације т.к. окретање поларизације. За угао преламања већи од θ_B обе компоненте вектора електричног поља показују једнаке фазе померања π , тако да не постоји окретање поларизације. Такође светлост која се преноси кроз додирне површине ваздух-рожњача и рожњача-течност ока пролази кроз стање ротационе поларизације. Ротација се јавља због различитих коефицијената преноса за паралелну и нормалну

компоненту вектора електричног поља. Овај ефекат је очигледнији на површини ваздух-рожњача.

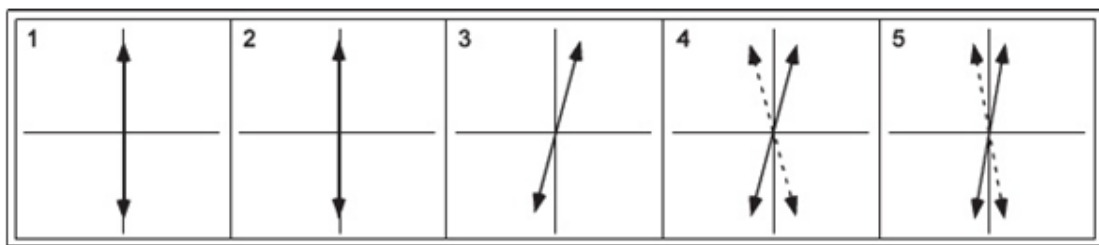


Слика 6.11.Коефицијент преноса (а) и коефицијент рефлексije (б) [77]

Слика 6.11(а) показује коефицијенте преноса T_p и T_s за ову површину као функције рефлектованог угла. Сем тога приказан је и однос коефицијената $t_{sp} = T_s/T_p$. На слици 6.11 (б) коефицијенти рефлексije R_p и R_s воденог сочива су приказани као функција угла рефлексije. Такође је приказан и однос $r_{sp} = R_s/R_p$.

Из тог разлога, када циркуларно поларизована светлост пролази кроз рожњачу она показује елиптичну поларизацију. Посматрајући површину течност-сочиво, случај $r_{sp}=0$ јавља се код Brewster угла θ_B где се само део s-компоненте вектора електричног поља рефлектује. За остале рефлектоване углове поларизована светлост је ротирана.

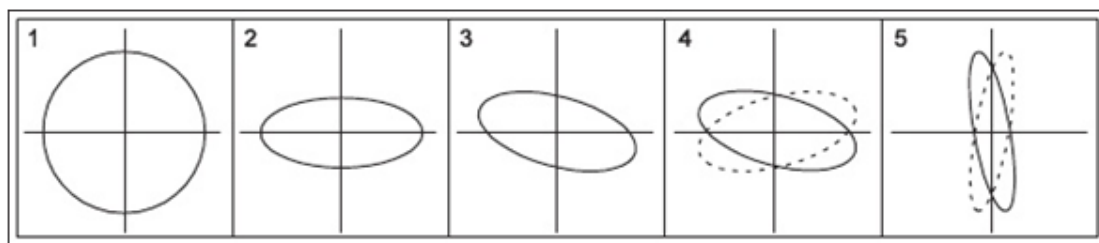
Приликом проласка светлости кроз неки материјал мења се стање поларизације светлости. Најједноставнији пример промене стања поларизације светлости је заокретање смера поларизације. Када линеарно поларизовани светлосни зрак пролази кроз неке чврсте или течне супстанције (кварц, шећер, водени раствор сахарозе, гликозе,..) настаје обртање равни поларизације поларизованог зрака за неки угао у односу на правац упадног зрака.



Слика 6.12: Модификација поларизације за линеарно поларизовану улазну светлост (s- режим) када прелама на рожњачи, а затим рефлектује на сочива. (1) стање поларизације улазне светлости, (2), након преласка рожњаче (без промена), (3), након ротације због глукозе у воденом делу, (4) рефлексија на очним сочивима без (пуна линија) и са (тачкаста линија) окретањем поларизационе светлости, (5) ротација рефлексије на сочивима због утицаја коефицијената рефлексије за стање неокренутог (пуна линија) и окренутог (тачкаста линија) смера поларизације. [77]

Супстанције које имају особину окретања равни поларизације, називају се оптички активне супстанције. Узрок појаве оптичке активности лежи у асиметричном распореду атома и молекула у структури материјала. Обртање равни може бити у смеру казаљке на сату или супротном смеру. Угао ротације θ равни поларизације зависи од броја молекула са којим интерагује светлосни талас, тј. од концентрације и оптичке дужине пута. Ова интеракција светлости је интеракција електричног поља са електронима молекула активне супстанције. Угао обртања поларизационе равни, у случају када поларизациона светлост пролази кроз оптички активне хомогене течности, пропорционална је густини течности и дужини кивете у којој је смештена та течност. Резултати за случај линеарно поларизованог пријемног светлости у s-моду су шематски сажети на слици 16.5 и приказују одступања од идеалног оптичког пута. Због s-мода пријемног светла (1) преламање на рожњачи не мења стање поларизације (2). Глукоза присутна у воденом раствору доводи до ротације поларизације у смеру казаљке на сату (3). Рефлексија на очном сочиву је подељена у два корака. Прво, утицај фазе померања p-и s-мода је назначено (4). Пуна линија представља случај где се не дешава заокретање смера поларизације. Тачкаста линија

представља заокретање поларизације. У кораку (5) модификације услед коефицијената рефлексије су означене за неокренута (пуна) и окренута (тачкаста) стања поларизације. Тако, на одступања од идеалног оптичког пута и линеарно поларизоване светлости у пријемном s-моду, рефракционе особине простирања светлости доводе до позитивних грешака мерења када се не јавља окретање поларизације ($\phi_{\text{сочива}} > \phi_{\text{в}}$) и негативних грешака у случају окретања поларизације $\phi_{\text{сочива}} < \phi_{\text{в}}$. За линеарне улазне поларизације, различите од s-мода, ова својства важе само док оптичка ротација због глукозе води до позитивног азимута поларизације пре рефлексије сочива. Азимут је угао мерења у сферном координатном систему. Ако стање поларизација пре рефлексије сочива има негативан азимут, грешка ће бити негативна за неокренуте рефлексије и позитиван за окренуту рефлексију. Слика 6.13. показује резултате одступања за кружно поларизовану улазну светлост од идеалног оптичког пута. Рожњача мења кружно поларизовану улазну светлост (1) и доводи до елиптичне поларизоване светлости са оријентацијом на азимутни 0° (2). Стање поларизација је ротирано у смеру казаљке на сату услед глукозе у воденом раствору (3).



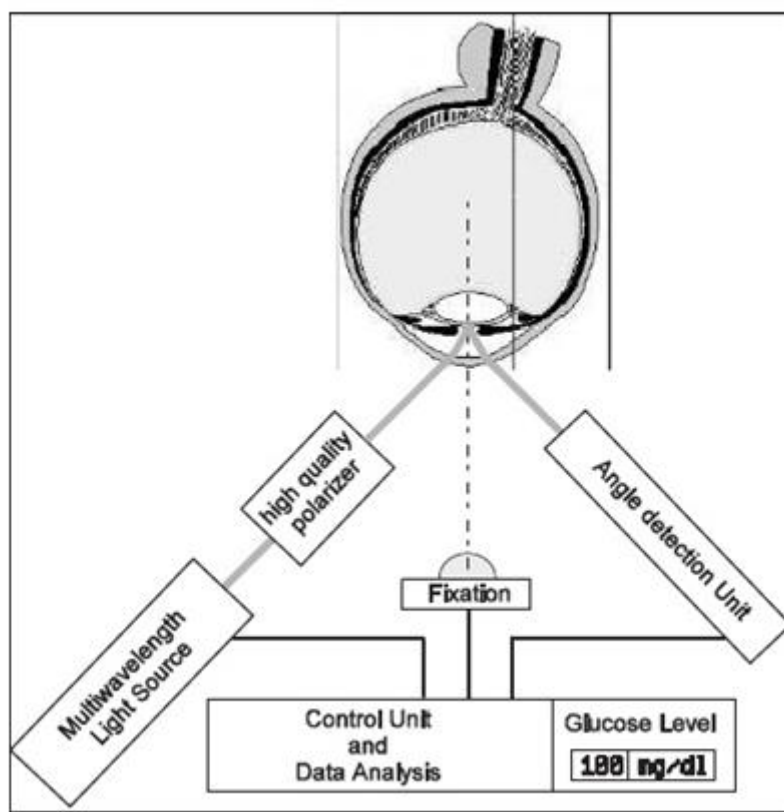
Слика 6.13 Модификација поларизације за кружно поларизовану улазну светлост када је преламње на рожњачи, а затим се одражава на сочиво. (1) стање поларизације пријемног светла, (2), након преласка рожњаче, (3), након ротације због глукозе у воденом раствору, (4) рефлексије на очним сочивима без (пуна) и са (тачкаста) окретањем поларизације, (5) ротација и деформација рефлексије сочива услед утицаја коефицијената рефлексије за неокренуто (пуна) и окренуто (тачкаста) стање поларизације. [77]

Ови ефекти су модификовани и раздвојени због померања фазе рефлексije на сочивима (4) и утицај коефицијената рефлексije (5). Случај где није окренуто стање поларизације је означен пуном линијом, а као случај окренуте поларизације представљена је испрекиданом линијом. За разлику од случаја линеарно поларизоване улазне светлости у s-моду, одступање од идеалног оптичког пута за улазну кружно поларизовану светлост доводи до негативних грешака концентрација када нема окретања поларизација и до позитивних грешака у случају окренуте поларизације. То је због преламања на рожњачи како је назначено у (2).

6.2.4.3. Сензори глукозе засновани на Брустер шеми

Као што је већ раније поменуто, када неполаризована светлост стигне до површине диелектрикума материјала, њено понашање можемо посматрати кроз две компоненте, управну и паралелну у односу на раван поларизације. Интензитет рефлектоване светлости зависи од упадног угла. Брустер шема нуди ефикасан приступ предњој комори ока за полариметријско мерење. Ова шема може да се комбинује са анализом дисперзије снаге оптичке ротације стварајући сензор глукозе у воденом раствору. Мерни систем приказан на слици 6.14. користи као извор светлости више таласних дужина.

Систем за детекцију примењује више таласних дужина као извор светлости, квалитетан поларизатор и детекторску јединицу ради анализе регистрованог спектралног сигнала од оптичке ротације дисперзијом услед присуства глукозе. Мета за фиксацију помаже пацијенту да смањи покрете ока. Релативна ротација поларизоване светлости услед глукозе присутне у раствору изводи се детекцијом спектралног сигнала у јединици за детекцију угла. Светлосни сноп из вишеталасних извора светлости пролази кроз квалитетан поларизатор који фиксира поларизационе карактеристике испитиваног улазног снопа. Овај зрак се поравнава на предњем делу рожњаче на такав начин да обавља Brewster рефлексiju на површини темена предњег сочива.

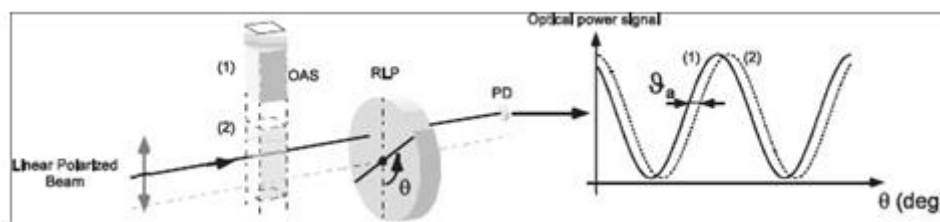


Слика 6.14. Сензори глукозе засновани на Брустер шеми [77]

Добијена рефлектована светлост је тада чисто линеарно поларизована управна на раван преламања. Ова светлост врши ротацију оријентације поларизације приликом проласка кроз водени раствор. Вредност ротације поларизације је функција концентрације глукозе у воденом раствору, оптичке дужине пута рефлектованог зрака унутар воденог раствора и таласне дужине зрачења. Уређај за детектовање угла раздваја таласне дужине и детектује сигнале на сваком хроматске каналу. На контролном уређају, резултат релативне поларизационе ротације се одређује из добијених сигнала. Функционалност релативне поларизационе ротације са таласном дужином је специфична за сваку оптички активну супстанцу. На тај начин доприноси се филтрирање осталих оптички активних супстанци такође присутних у воденом раствору, осим глукозе.

Уколико разматрамо најједноставнији случај када нема додатних оптички активних супстанци присутних у раствору, примењујући само две различите таласне дужине λ_1 и λ_2 . Одговарајуће вредности снаге коефицијената оптичке ротације глукозе $[\alpha]_{\lambda_1}$ и $[\alpha]_{\lambda_2}$ може се одредити интерполацијом података приказаних у табели 6.1.

Уређај детектовања угла треба да обезбеди довољну осетљивост да открије релативну ротацију поларизације у опсегу микростепени. У неким студијама, ова компонента је заснован на систему откривања стварне фазе. Разматрају се два приступа, детекција стварне фазе заснована на ротацији линеарног поларизатора и детекција стварне фазе заснована на ротацији фазе успоривача. Први приступ је базиран на ротацији линеарног поларизатора, као на слици 6.15.

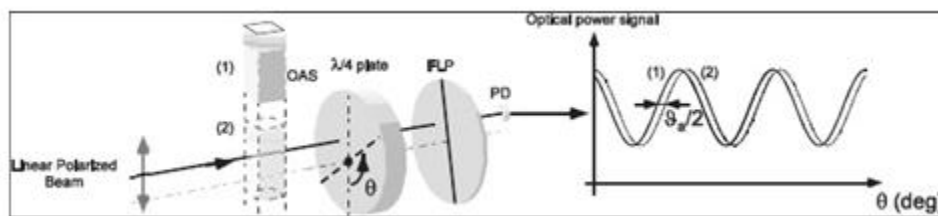


Слика 6.15. Детекција стварне фазе заснована на ротацији линеарног поларизатора (RLP). Без (1) и са (2) оптички активним узорком (OAS). Десна страна приказује теоријски снагу оптичких сигнала у фотодетектору (PD), без (пуна линија) и са (испрекидана) OAS на путу снопа [77]

Линеарно поларизовани, монохроматски, упадни светлосни сноп са равни поларизације оријентисане вертикално у равни цртежа, пролази кроз континуирано ротациони идеалан линеарни поларизатор. Како поларизатор наставља да ротира, само део снаге, која одговара пројекцији светлости поларизације оријентисане на поларизатор осе се преноси. Пренета снага се мења синусиодно са азимут углом θ . Ако оријентација поларизације и поларизатор осе су нормалне ($\theta = 90^\circ$), теоретски . Линеарно поларизовани, монохроматски, упадни светлосни сноп са равни поларизације оријентисане вертикално у равни цртежа, пролази кроз континуирано

ротациони идеалан линеарни поларизатор. Како поларизатор наставља да ротира, само део снаге, која одговара пројекцији светлости поларизације оријентисане на поларизатор осе се преноси. Пренета снага се мења синусиодно са азимут углом θ . Ако оријентација поларизације и поларизатор осе су нормалне ($\theta = 90^\circ$), теоретски никаква снага се не преноси и детектован сигнал једнак нули. Због симетрије линеарног поларизатора ова функционалност се понавља два пута за једну револуцију.

Позиционирање узорка који садржи оптички активну супстанца која се раствара, на пут упадног снопа, светлост која улази у линеарни поларизатор показује ротациону оријентацију поларизације, у односу на случај без узорка. Да би се измерила концентрација глукозе, два различита снопа са различитим таласним дужинама (хроматски канали) извршиће једнаке оптичке путање. Као ефекат оптичке ротационе дисперзије резултујућих детектованих сигнала, јавља се фазна разлика у односу на концентрацију глукозе.



Слика 6.16. Детекција стварне фазе заснована на ротацији фазе успоривача[77]

За разлику од линеарног приступа ротације поларизатора, ова шема користи ротирање $\lambda / 4$ плоче, а затим фиксирање линеарног поларизатора. Као и у претходном случају, фазни помак је мера за угао ротације светлости поларизације због оптичке активности. У неким ранијим студијама, овај приступ показује боље извођење, посебно у мерењу циркуларних поларизационих параметара. Међутим, овај приступ је критичан у усклађивању поступака и захтева сложене процедуре калибрације.

6.3 Протокол експеримента

6.3.1 Оптомагнетна спектроскопија

Класични оптички микроскопи дају слику која је заснована на електромагнетним особинама извора осветљења и материје, док је ОМС заснована на разлици дифузно беле рефлектоване светлости и поларизовано беле рефлектоване светлости. Поларизовано рефлектована светлост настаје када упадна бела светлост, у интеракцији са узорком, поприми карактеристике поларизоване светлости. До поларизације долази услед зависности правца простирања рефлектоване светлости од упадног угла. Вредност упадног угла при којој, се постиже овај ефекат назива се Брустеровим углом. ОМС користи светлост, таласне дужине 400-700 nm. Комбинована "бела" и "поларизована" светлост употребљене на истом узорку показују мало различиту визуелну слику. То се користи у микроскопији великих увећања, јер повећава контраст. ОМС је битно различита метода од микроскопа са обичном и поларизованом светлости, јер уместо директне поларизоване светлости користи рефлектовану поларизовану светлост и уместо дигиталне слике користи њену спектралну расподелу интензитета у црвеном, зеленом и плавом делу спектра у неком од система боја. Добијени спектри представљају померај на лево и десно у односу на светлост којом се побуђује.

На почетку експеримента најпре су дефинисане одређене концентracије глукозе у води. Белу светлост реализују емисионе диоде. Поларизација беле светлости добија се рефлексијом од узорка под одговарајућим углом. Дигитална слика снима се стандардном дигиталном камером која користи специјално конструисан додатак испред објектива са системом диода које остварују жељено осветљавање. Опрема која је коришћена за снимање је апарат NL-B53, са дигиталним фотоапаратом марке Canon, модел IXUS 105, 12.1 MP. Најпре су снимани раствори различитих концентрација 5mmol/l, 10mmol/l и 15mmol/l. За сваки раствор се узима по 10

снимака, 5 белом и 5 поларизованом светлошћу (Прилог 38). Тачно добијене концентрације су за 5 mmol/l→5,2 mmol/l; за 10 mmol/l→9,9 mmol/l и за 15 mmol/l→15,2 mmol/l. Након тога у поменуте растворе се потапају раније поменути узорци:

A- SL38+ C60; B- SL38+ C60(OH)24; C- SL38+ C₆₀(OH)₁₂(OC₄N₅H₁₀)₁₂

Табела 6.3. Број потапаних узорака при експерименту

	Soleko 48 beli	Benz 49 beli	Benz 54 plavi	Benz 72 plavi	SL38	A	B	C
Сочива(мека)	0	0	0	0	5	3	3	3
Дугмићи	5	5	5	5	0	0	0	0

Узорци којих је било по три комада потапани су по један у сваки раствор концентрација 5mmol/l, 10mmol/l и 15mmol/l. Узорци којих је било по 5 потапани су у пет концентрација 5mmol/l, 10mmol/l, 15mmol/l, 20 mmol/l и 25 mmol/l. Почетак потапања је **18.07.2012. у 10h.**

Прво сликање обављено је 2 сата касније. Сваки од 34 поменутих узорака је сликан по 10 пута, 5 пута белом и 5 пута поларизованом светлошћу. Следеће сликање је направљено након 2h, дакле у 14h при чему је такође направљен исти број снимака. Наредно сликање је направљено у 16h, тј. 6 сати након потапања и направљено је по 10 слика за сваки од 34 узорака. 19.07.2012., 24h након потапања направљено је следеће снимање, такође за сваки од 34 узорка по 10 слика. Том приликом су направљене и слике раствора у коме су узорци били потопљени, по 10 слика за сваки раствор. 20.07.2012., након 48 сати, узет је пети и последњи сет слика. Такође је било у питању по 10 слика за сваки узорак. Узете су поново слике самог раствора у коме су сочива била потопљена, по 10 снимака за сваки раствор. Узорци су сликани апаратом WP-B60 (Brewster-ов угао за глукозу од 60°), са дигиталним фотоапаратом Canon, модел IXUS 105, 12.1MP. Узорци су током процеса сликања били смештени у

црну комору, потпуно заштићени од других извора светлости. Добијене слике су обрађене у програму Photoshop, кроповане на величину 250x250 пиксела и обрађене у Matlab-у према алгоритму спектралне обраде слике.

6.3.2 УВ-ВИС-НИР Спектроскопија

Спектроскопске методе су методе испитивања материје код којих се користи особина атома или молекула да апсорбују, емитују или скрећу електромагнетна зрачења (светлост) како би се квантитативно и квалитативно одредиле особине атома или молекула или изучили физички и хемијски процеси. Спектроскопија се користи за проучавање структуре и динамике материје путем њиховог међуделовања са електромагнетним зрачењем. Таласна дужина, тј. енергија одређује међуделовање са материјалима кроз апсорпцију, емисију и расипање енергије. Такво међуделовање даје информације о узорку кроз спектрални дијаграм („спектрални потпис“).

Спектар је слика расподеле електромагнетских таласа извора зрачења по таласним дужинама. Спектри могу бити емисиони и апсорпциони. Спектар атома или молекула зависи од његове енергетске структуре која је квантног карактера. Сваки атом или молекул има тачно дефинисана и карактеристична енергетска стања. То су енергетска стања електрона у атомима или енергетска стања транслације (услед кретања самог молекула), ротације (кретање атома око центра молекула) и вибрације (кретање атома у односу на осу између атома) молекула. Та енергетска стања се могу побуђивати деловањем електромагнетног зрачења а промене које настају су у директној вези са структуром атома или молекула и на основу тога се врши њихова идентификација.

Људско око реагује само на врло ограничени распон таласаних дужина, на видљиву светлост. Међутим, оно одлично распознаје и врло мале разлике унутар тог распона. Те мале разлике називамо боје. Боје су дакле мале фреквенцијске разлике у подручју видљиве светлости.

Најкраћу таласну дужину имају љубичаста и плава светлост, а најдужу црвена светлост. Спектар видљивог зрачења чине: љубичаста боја (највећа фреквенција, најкраћа таласна дужина); плава боја; зелена боја; жута и наранџаста боја; црвена боја (најнижа фреквенција, најдужа таласна дужина). Бела светлост састављена је од континуираног низа свих боја видљивог спектра.

У пракси под бојом неког тела можемо сматрати боју које тело рефлектује када је осветљено белом светлошћу, тј тело ће бити обојено неком бојом ако му површина апсорбује белу светлост само на одређеном таласном подручју. Боја дакле зависи од фреквенције рефлектованог зрачења. Бела површина је она која у једнакој мери рефлектује сва таласна подручја беле светлости. Црна површина је она која у потпуности апсорбује белу светлост. Сива површина у једнакој мери рефлектује сва таласна подручја беле светлости, али их и делимично апсорбује. Апсорпција светлости и боје такође имају зависност.

Када се на испитивани узорак усмерава сноп електромагнетних таласа познатих таласних дужина, супстанца апсорбује само таласе одређених таласних дужина, а пропуштени део зрачења се анализира. Добијени спектар је апсорпциони спектар супстанце кроз коју су одређени таласи прошли и на основу њега се утврђује које таласе је узорак апсорбовао, односно састав и структура те супстанце (данас је то основа свих савремених апсорпционих техника анализе узорака). Апсорпционе спектре дају супстанце у сва три агрегатна стања (гасни, течни или чврсти узорци).

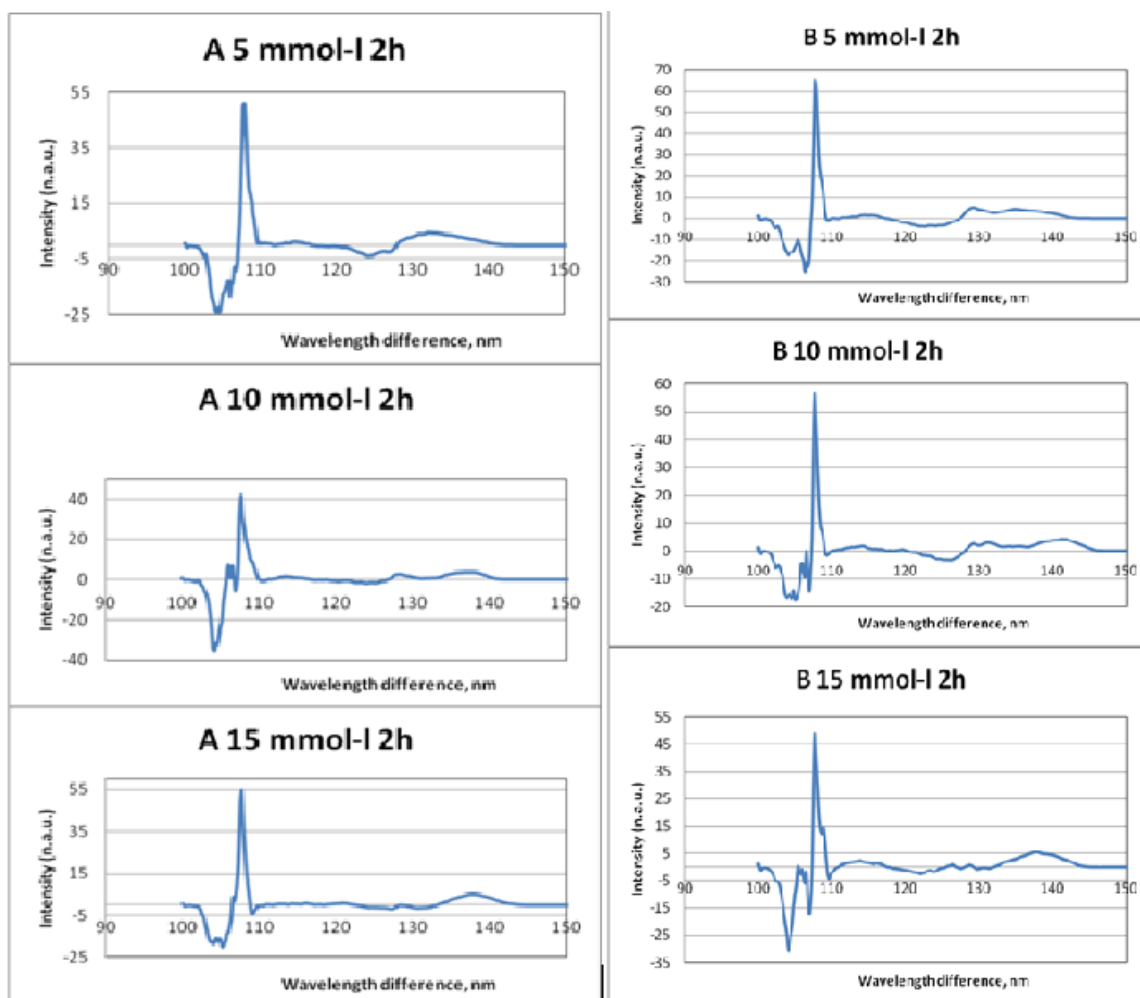
6.4 Анализа дијаграма и дискусија

6.4.1 Оптомагнетна спектроскопија

Као што је већ наглашено, оптомагнетна спектроскопија (ОМС) је нова метода заснована на интеракцији електромагнетног зрачења са електронима из тестираног материјала. Из тог разлога у овој методи светлост се користи као "мерни инструмент" за тестирање својства материјала. Циљ истраживања у дисертацији је испитивање нових врста контактних сочива у растворима глукозе, коришћењем три различите врсте наноматеријала: А-фулерен C₆₀ (fullerene) и В-фулерен хидроксилат C₆₀(OH)₂₄ (fullerenol) и С-фулерен метаморфен хидроксилат C₆₀(OH)₁₂(OC₄N₅H₁₀)₁₂ (metformin hydroxlate fullerene). Ови наноматеријали су у току процеса полимеризације додати стандардном материјалу SL38.

Методом опто-магнетне спектроскопије детектоване су одређене разлике утицаја. Треба имати у виду да је опто-магнетна спектроскопија квалитативна, а не квантитативна метода, која се користи за карактеризацију површинских структура материјала, те ће на тај начин и у овом раду бити коришћена. Под утицајем сочива **материјала А** (сл.6.17.) у раствору глукозе **5mmol/l** након 2h таласне дужине и интензитет амплитуда позитивног пика је 107,739/55,187 и негативног пика 104,593/-28,231. Након 4h постоје три пика, позитиван 107,814/48,382 и негативан 104,697/-33,328 и 106,396/-18,127. Након 6h постоје два пика позитиван 108,008/39,593 и негативан 104,170/-31,036. Након 24h постоје три пика, таласна дужина и амплитуда позитивног пика је 107,663/48,603 а негативног 104,209/-31,843 и 106,705/-11,809. Након 48h таласна дужина и амплитуде се занемарљиво разликују али постоје само два пика позитиван 107,663/58,399 и негативан 104,209/-36,982. Под утицајем сочива материјала А у раствору глукозе 10mmol/l након 2h таласне дужине и интензитет амплитуда позитивног пика је 107,739/42,206 и негативног пика 104,171/-36,158.

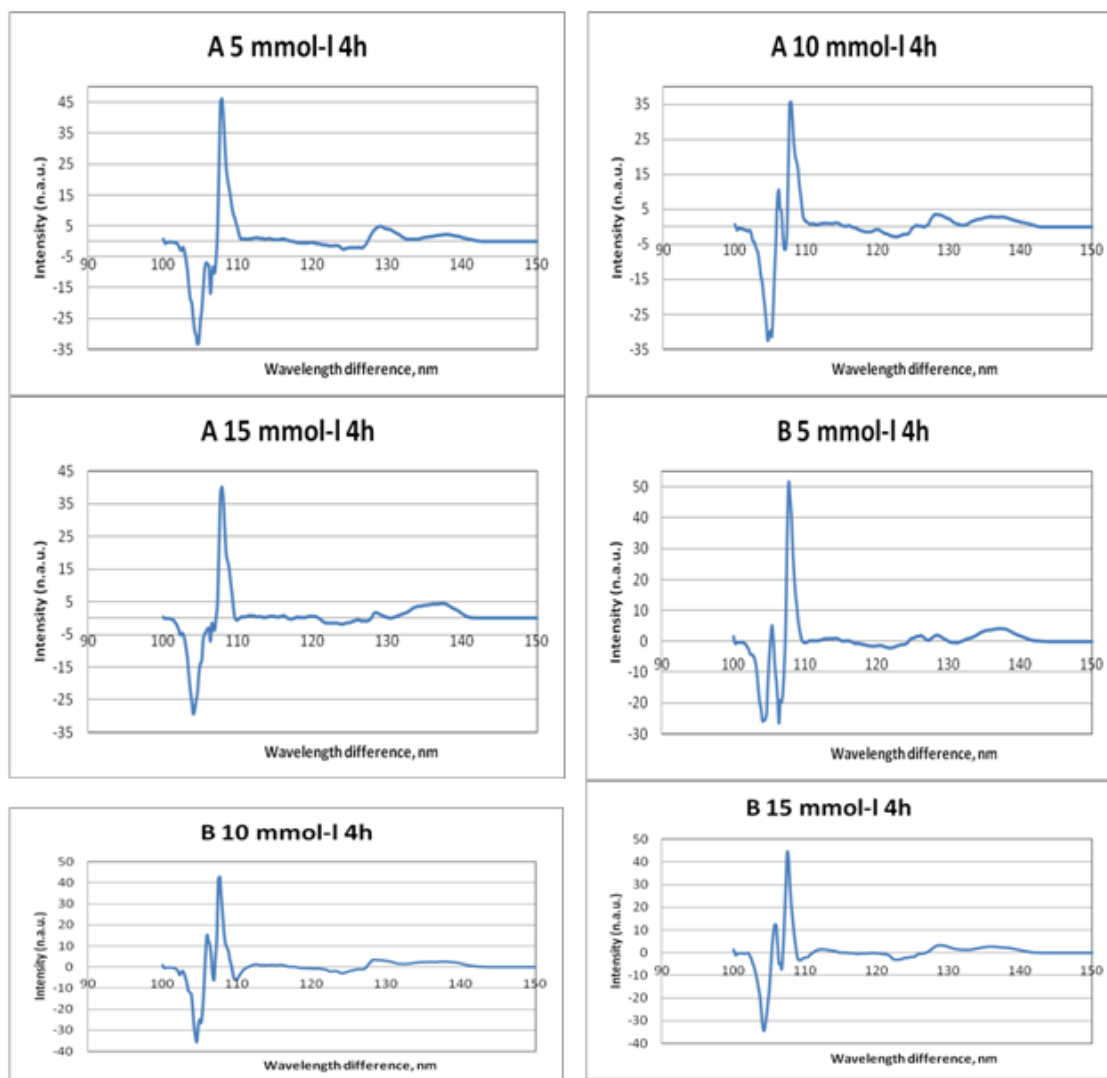
Након 4h постоје четири пика, позитиван 106,243/11,788 и 107,816/37,534 и негативан 104,975/-34,104 и 107,048/-6,785.



Слика 6.17. Дијаграм зависности таласних дужина и интензитета за материјал А и В (три концентрације глукозе и време 2h)

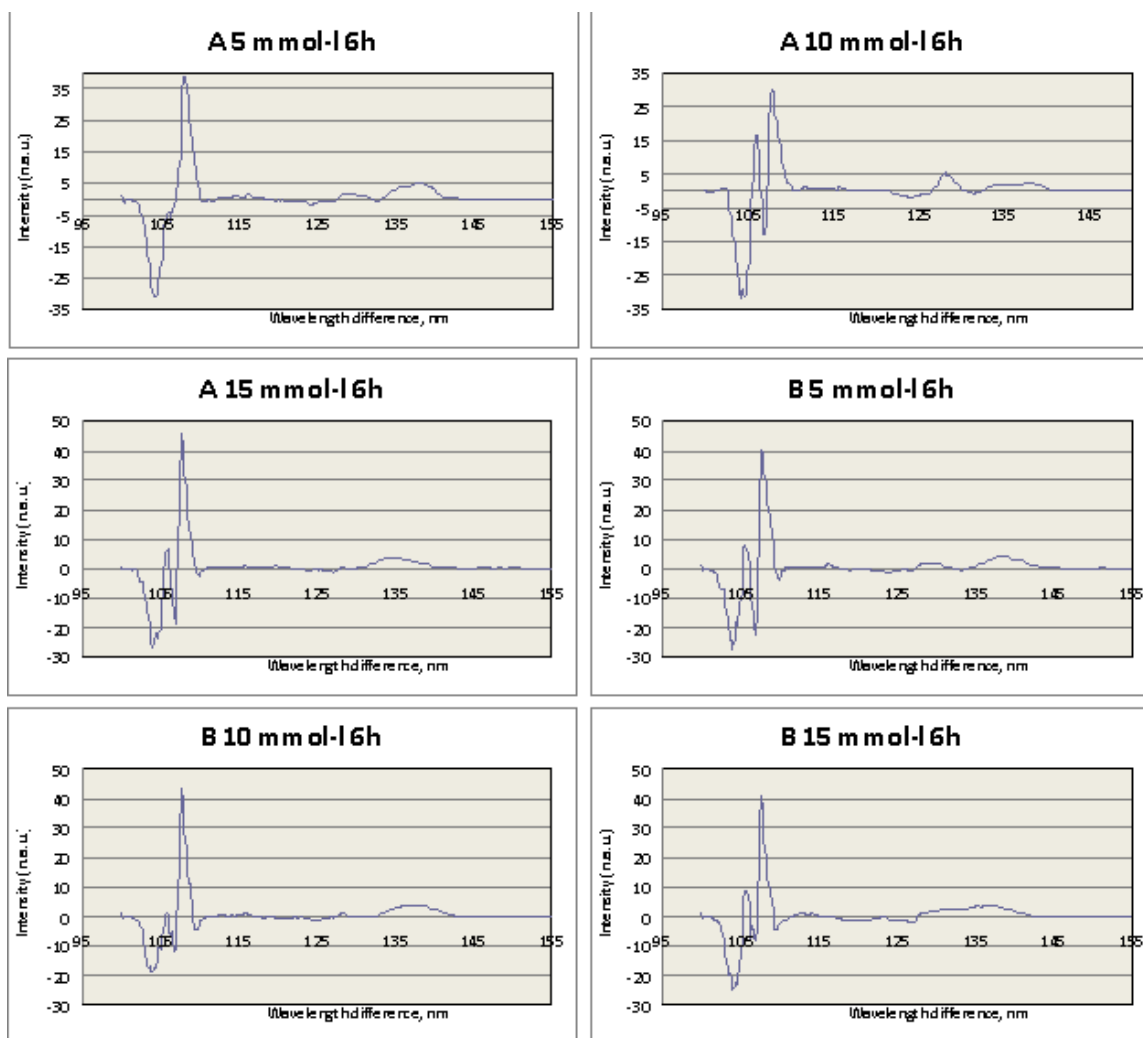
Након 6h постоје четири пика позитиван 107,853/30,729 и 106,013/16,611 и негативан 104,477/-33,621 и 107,048/-13,836. Након 24h Таласна дужина и амплитуда позитивног пика је 107,852/42,841 а негативног 104,018/-22,012 и 106,705/-12,494. Након 48h јавља се један позитиван пик 107,663/52,060 и три негативна чије су таласне дужине и амплитуде 104,018/-21,205, 106,512/-13,760 и 109,391/-8,298. За случај раствора глукозе **15mmol/l** након 2h постоје три пика. Таласне дужине и

интензитет амплитуда позитивних пикова су 107,625/55,090 и 138,088/5,625, а негативног пика 104,858/-23,016. Након 4h постоје два пика, позитиван 107,853/42,939 и негативан 104,094/-29,291. Након 6h постоје четири пика позитиван 107,738/46,343 и 105,974/6,837 и негативан 104,592/-27,431 и 106,820/-19,999. (Слика 6.18.1). Након 24h постоје три пика, таласна дужина и амплитуда позитивног пика је 107,663/57,360 а негативних 104,593/-23,352 и 106,319/-16,713.



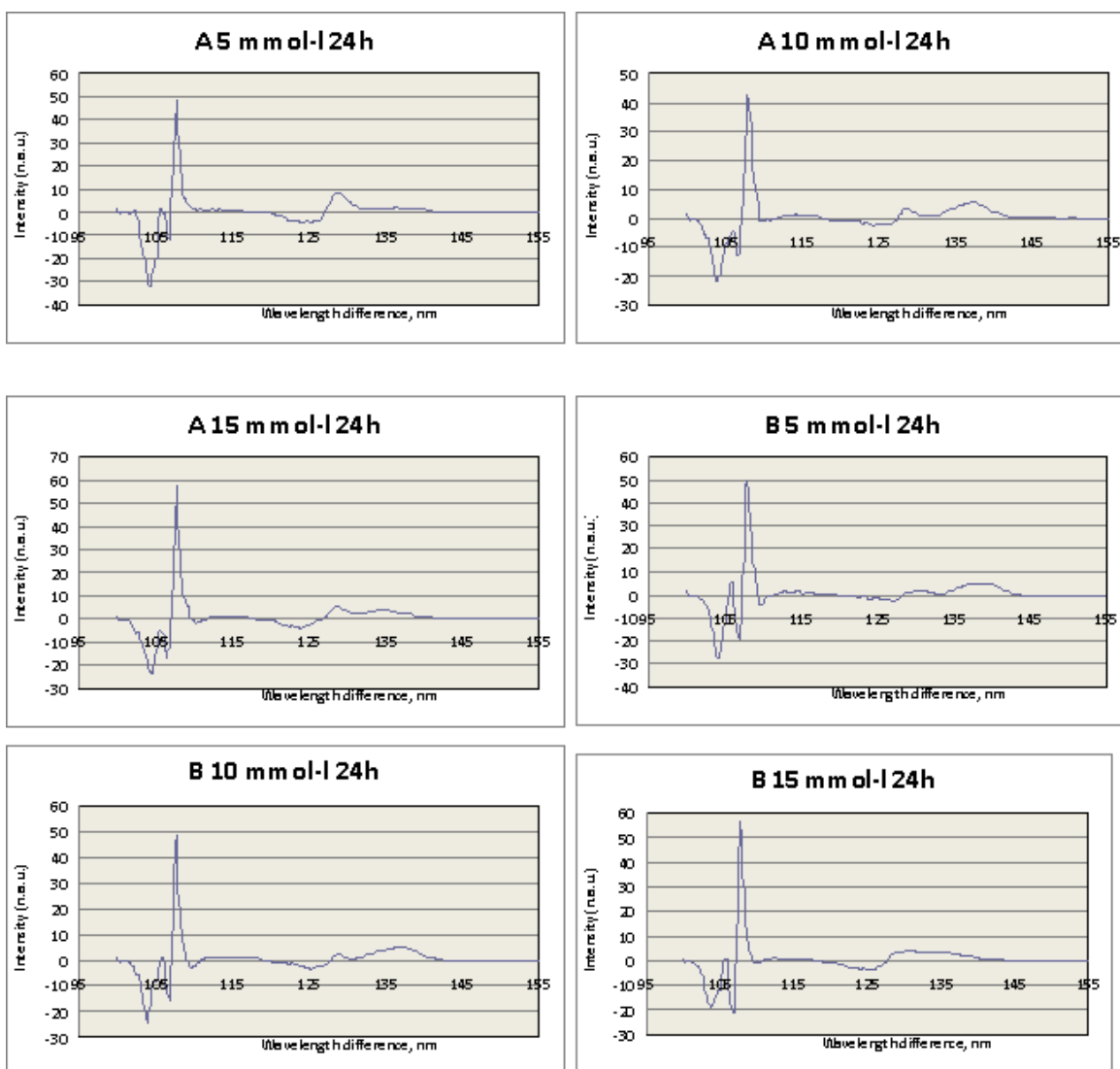
Слика 6.18. Дијаграм зависности таласних дужина и интензитета за материјал А и В (три концентрације глукозе и време 4h)

Након 48h јавља се један позитиван пик 107,663/51,788 и два негативна чије су таласне дужине и амплитуде 104,018/-30,151 и 106,319/-11,563. Контактано сочиво материјала А није дало значајнију промену код раствора 5mmol/l, 10mmol/l и 15mmol/l третираних након 2h. Уочавају се појаве пикова на скоро истим таласним дужинама, само занемарљиво различитог интензитета. Под утицајем сочива материјала В (слика 6.18) у раствору глукозе 5mmol/l након 2h таласне дужине и интензитет амплитуда позитивног пика је 107,739/68,659 и негативног пика 106,512/-26,259.



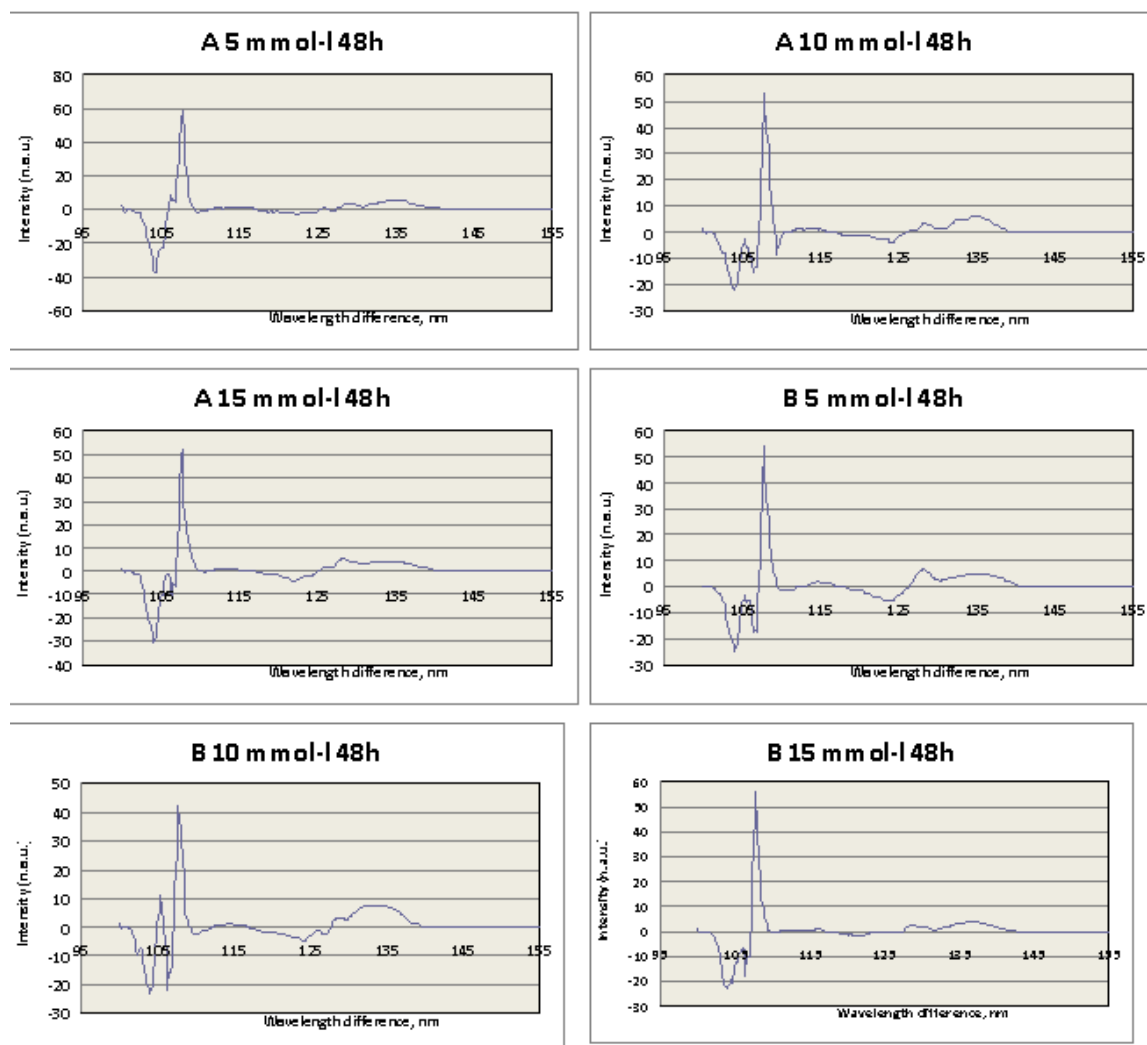
Слика 6.18.1. Дијаграм зависности таласних дужина и интензитета за материјал А и В (три концентрације глукозе и време 6h)

Након 4h постоје четири пика, позитиван 105,354/6,078 и 107,777/51,608 и негативан 104,439/-2683 и 106,319/-26,398. Након 6h постоје четири пика, два позитивна 107,738/43,446 и 105,548/8,789, и два негативна 104,393/-27,584 и 106,482/-22,791. (Слика 6.18.1). (Слика 6.18.1). Након 24h, такође постоје четири пика, два позитивна 105,937/5,607 и 107,852/49,031 и два негативна 104,209/-26,295 и 106,897/-19,186. (Слика 6.18.2). Након 48h јављају се три пика, један позитиван 107,663/54,043 и два негативна 104,018/-24,721 и 106,512/-16,085. (Слика 6.18.3).



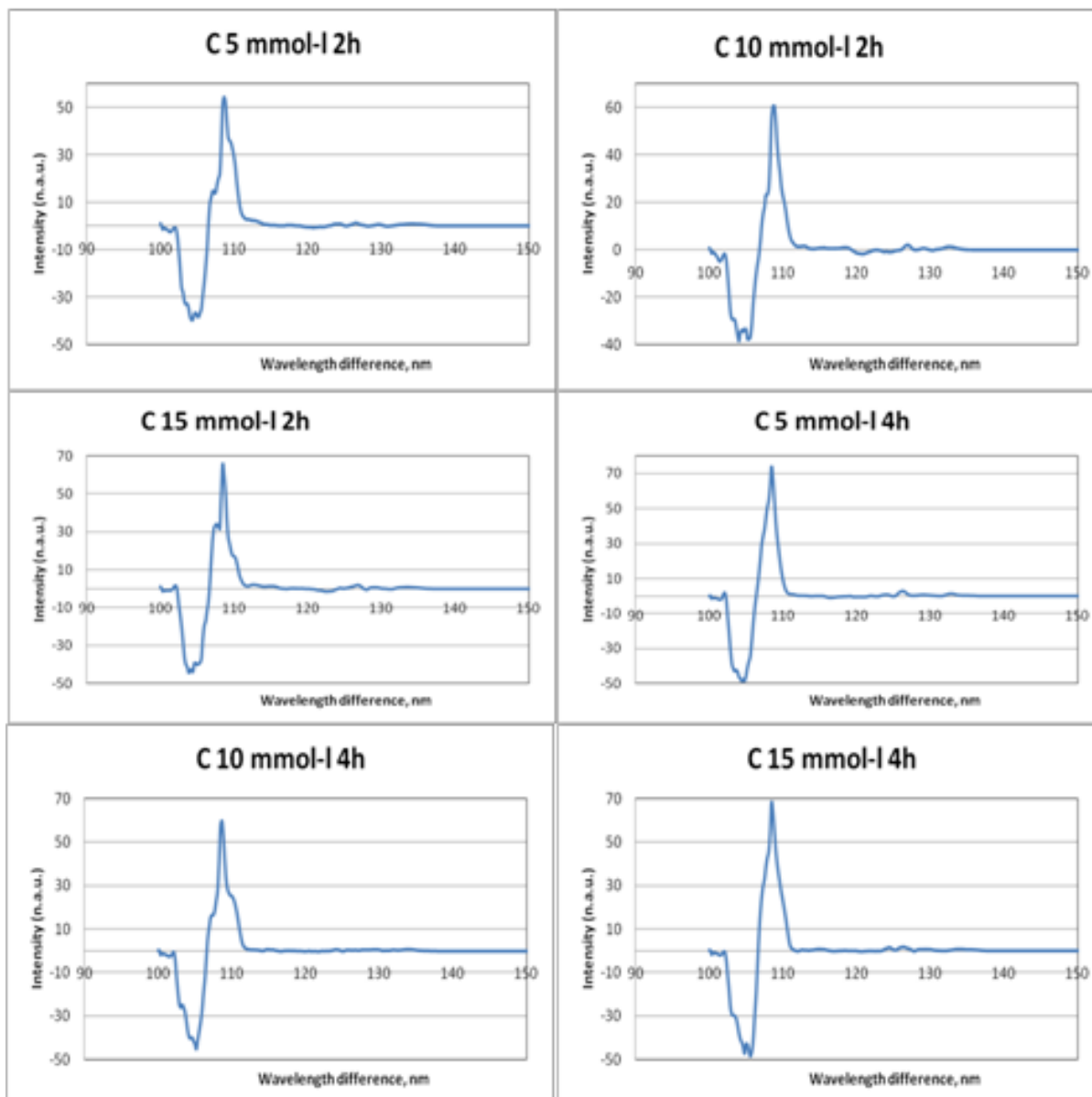
Слика 6.18.2. Дијаграм зависности таласних дужина и интензитета за материјал А и В (три концентрације глукозе и време 24h)

Под утицајем сочива материјала В у раствору глукозе **10mmol/l** након 2h таласне дужине и интензитет амплитуда позитивног пика је 107,663/56,532 и негативног пика 104,898/-19,136. Након 4h постоје четири пика, позитиван 106,051/15,862 и 107,548/47,925 и негативан 104,553/-36,295 и 106,858/-7,220. Након 6h постоје четири пика позитиван 107,701/42,950 и 137,766/4,487 и негативан 103,940/-20,463 и 106,757/-10,849. (Слика 6.18.1). Након 24h Таласна дужина и амплитуда позитивног пика је 107,663/48,307 а негативног 103,826/-24,199 и 106,705/-15,772. (Слика 6.18.2).



Слика 6.18.3. Дијаграм зависности таласних дужина и интензитета за материјал А и В (три концентрације глукозе и време 48h)

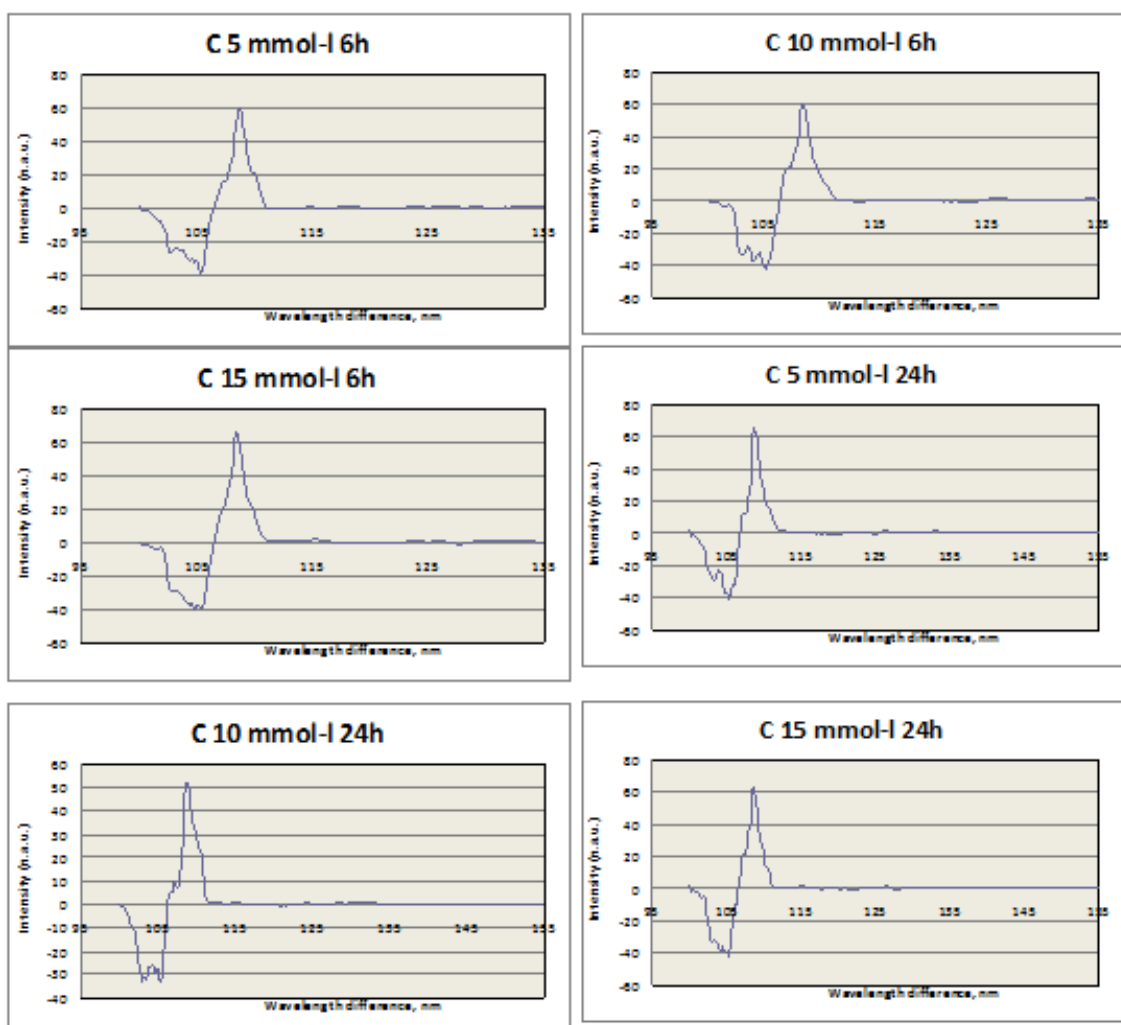
Након 48h јављају се два позитивна пика 105,354/11,151 и 107,663/42,442 и два негативна чије су таласне дужине и амплитуде 104,018/-23,420, 106,319/-22,115. (Слика 6.18.3). За случај раствора глукозе 15mmol/l након 2h постоје три пика. Таласне дужине и интензитет амплитуда позитивног пика је 107,663/49,142, а негативних пикова 104,133/-31,060 и 106,935/-17,440.



Слика 6.19. Дијаграм зависности таласних дужина и интензитета за материјал С (три концентрације глукозе и време 2h ,4h)

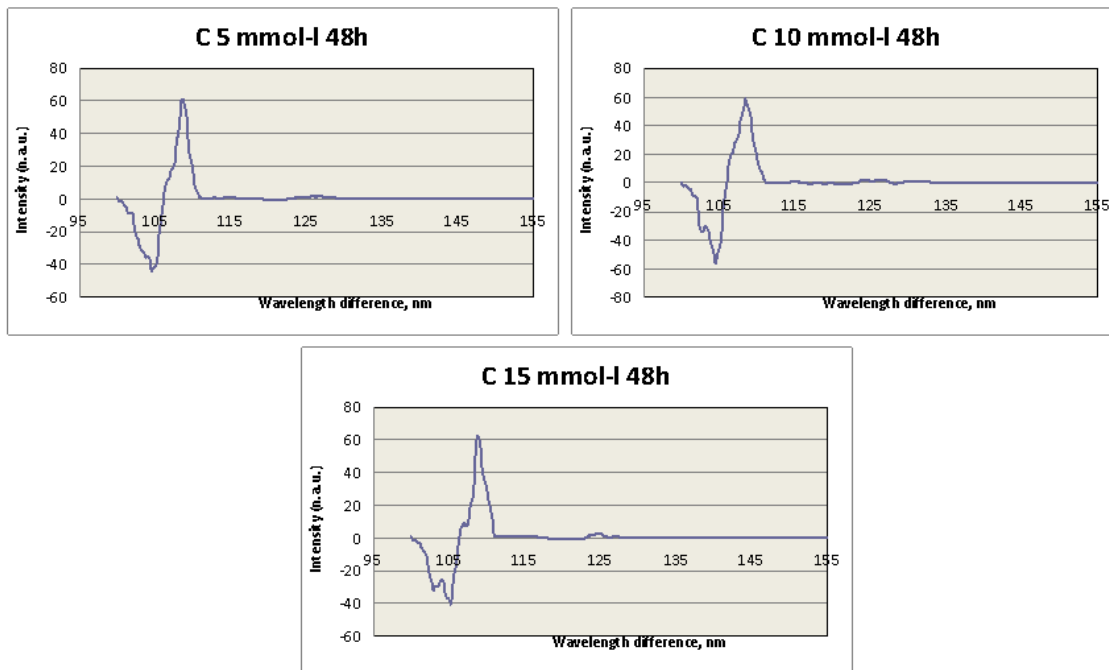
Под утицајем сочива материјала С (слика 6.19) у раствору глукозе 5mmol/l након 2h таласне дужине и интензитет амплитуда позитивног пика је 108,662/58,628 и негативног пика 104,590/-40,124. Након 4h постоје четири пика, два позитивна 105,898/13,861 и 107,510/47,428 и два негативна 104,208/-35,352 и 106,627/-9,322. Након 6h постоје четири пика позитиван 107,740/42,110 и 105,626/10,534 и негативан 104,133/-25,891 и 106,626/-9,777. Након 24h постоје три пика, таласна дужина и амплитуда позитивног пика је 107,663/55,688 а негативних 104,018/-18,435 и 106,897/-21,423. Након 48h јавља се један позитиван пик 107,663/55,997 и два негативна чије су таласне дужине и амплитуде 104,018/-22,496 и 106,319/-18,039. Након 4h постоје два пика, позитиван 108,470/73,714 и негативан 104,553/-49,457. Након 6h постоје два пика, позитиван 108,816/60,232 и негативан 105,354/-39,388. Након 24h, такође постоје постоје два пика, позитиван 108,816/64,793 и негативан 105,547/-38,085. Након 48h постоје два пика, један позитиван 108,816/60,438 и негативан 104,785/-42,823.

Под утицајем сочива материјала С у раствору глукозе 10mmol/l након 2h таласне дужине и интензитет амплитуда позитивног пика је 108,777/62,431 и негативног пика 104,820/-39,236. Након 4h постоје два пика, позитиван 108,585/63,367 и негативан 104,966/-45,744. Након 6h постоје два пика, позитиван 108,624/58,752 и негативан 105,165/-42,461. Након 24h постоје два пика, таласна дужина и амплитуда позитивног пика је 108,816/52,175 а негативног 105,547/-31,728. Након 48h постоје два пика, позитиван 108,624/56,305 и негативан 104,785/-52,398. За случај раствора глукозе 15mmol/l након 2h постоје два пика. Таласне дужине и интензитет амплитуда позитивног пика је 108,432/65,717, а негативног пика 104,322/-44,420 Након 4h постоје два пика, таласне дужине и интензитет амплитуда позитивног пика је 108,470/67,957, а негативног пика 104,852/-49,074. Након 6h постоје два пика, таласне дужине и интензитет амплитуда позитивног пика је 108,432/65,691, а негативног пика 105,354/-38,961.



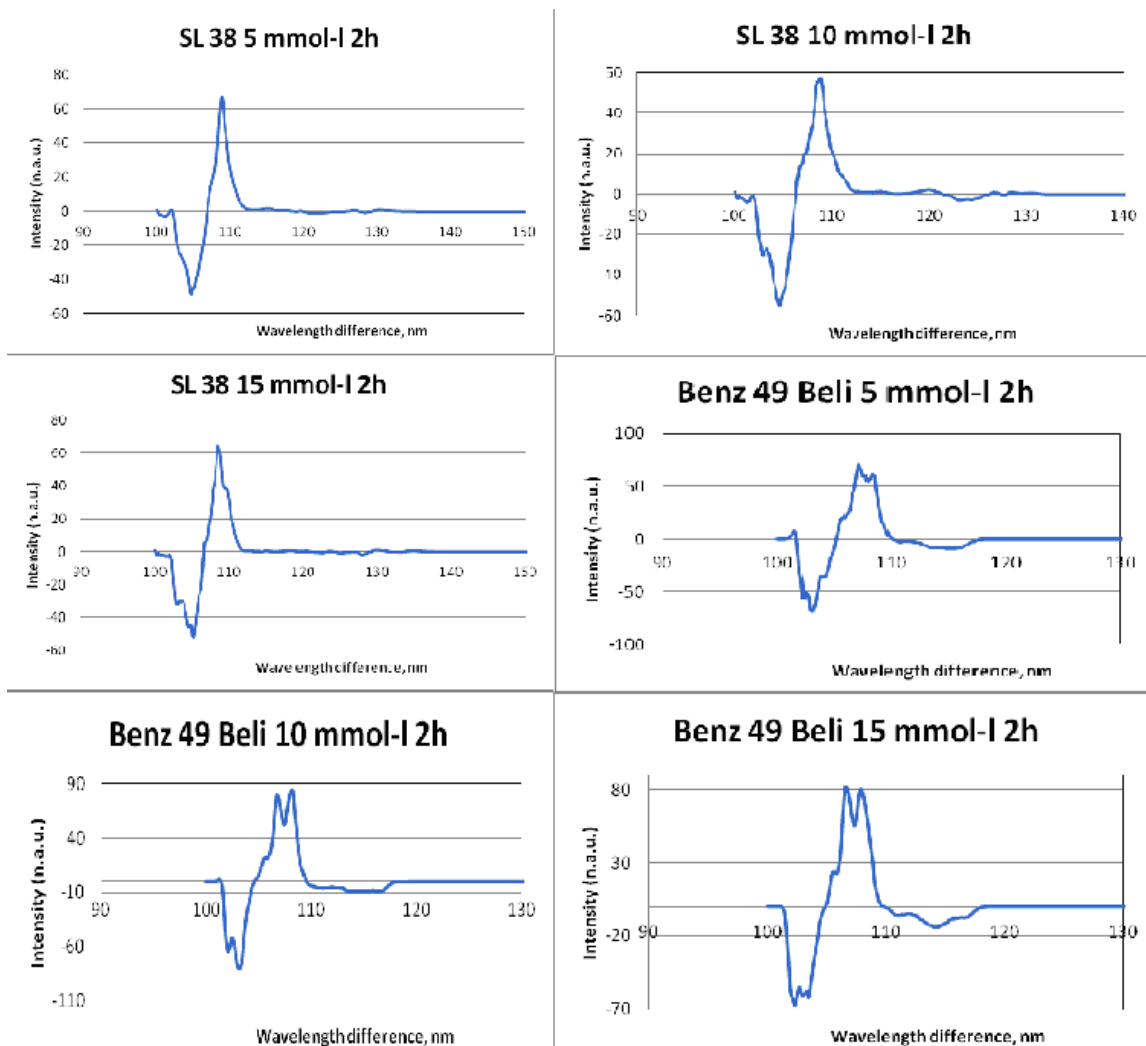
Слика 6.19.1. Дијаграм зависности таласних дужина и интензитета за материјал С (три концентрације глукозе и време 6h ,24h)

Након 24h постоје два пика, таласна дужина и амплитуда позитивног пика је 108,816/61,406 а негативног 105,354/-42,891. Након 48h јавља се један позитиван пик 107,816/62,110 и два негативна чије су таласне дужине и амплитуде 103,251/-29,177 и 105,165/-40,455. Слика 6.19.2.



Слика 6.19.2. Дијаграм зависности таласних дужина и интензитета за материјал С (три концентрације глукозе и време 48h)

Под утицајем сочива **SL 38** у раствору глукозе 5mmol/l након 2h постоје два пика. Таласне дужине и амплитуде позитивног пика је 108,816/66,843 а негативног 104,823/-49,669. Након 4h вредност позитивног пика је 108,701/75,986, а негативног 104,553/-53,565. После 6h јавља се позитиван пик 108,816/48,836 и негативан пик 105,354/-41,399. Након 24h региструју се два пика. Таласна дужина и амплитуда позитивног пика је 108,816/94,406 а негативног 105,165/-81,309. Слична слика је и након 48h, позитиван пик 108,624/70,707 и негативан пик 104,785/-56,041. Под утицајем сочива **SL 38** у раствору глукозе 10mmol/l након 2h постоје два пика. Таласне дужине и амплитуде позитивног пика је 108,739/58,144 а негативног 104,823/-49,669. Након 4h вредност позитивног пика је 108,816/60,636, а негативног 103,326/-44,766. После 6h јавља се позитиван пик 109,007/39,328 и негативан пик 105,745/-36,531. Након 24h региструју се два пика. Таласне дужине и амплитуде позитивног пика је 108,816/57,747, а негативног 104,593/-36,862.

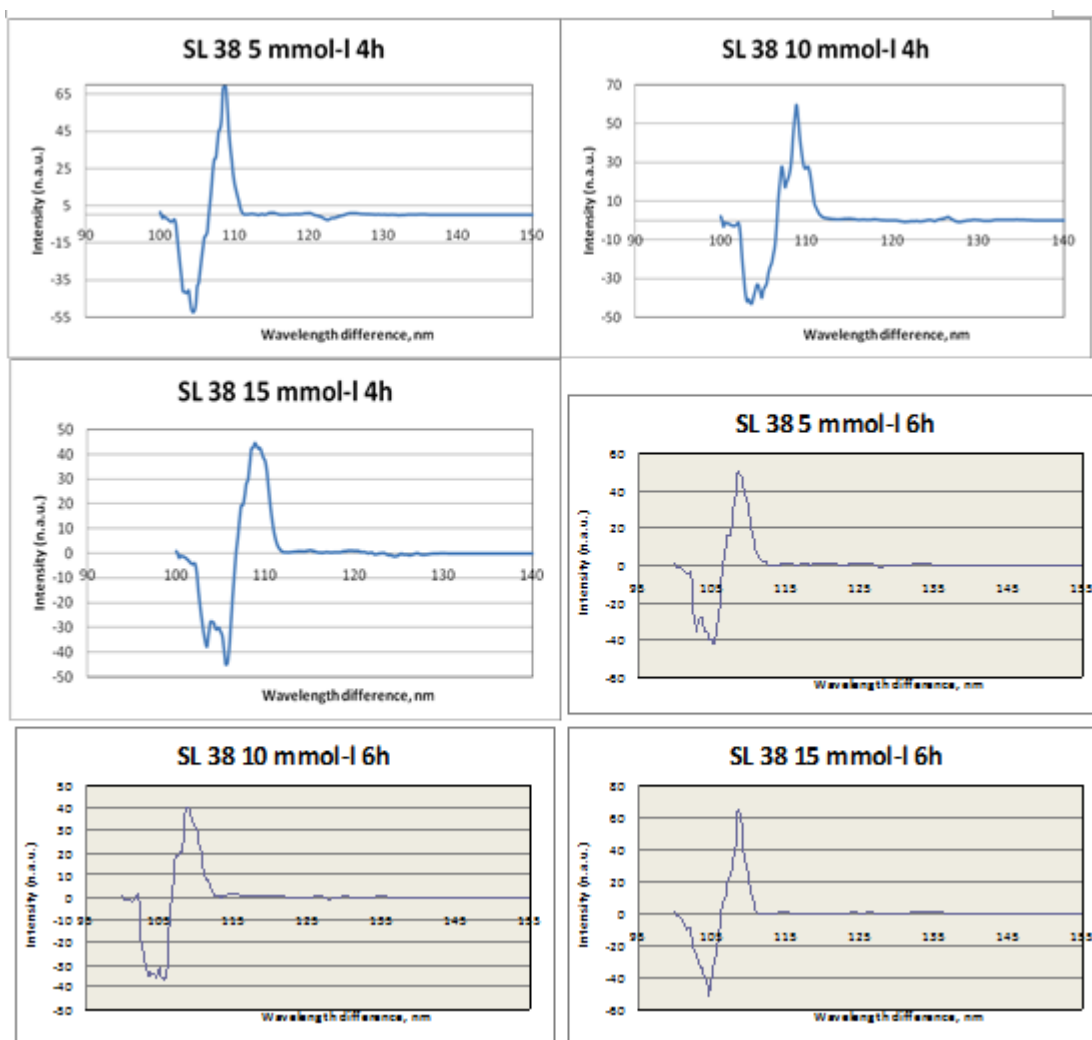


Слика 6.20. Дијаграм зависности таласних дужина и интензитета за материјал SL 38 и Benz 49 Beli (три концентрације глукозе и време 2h)

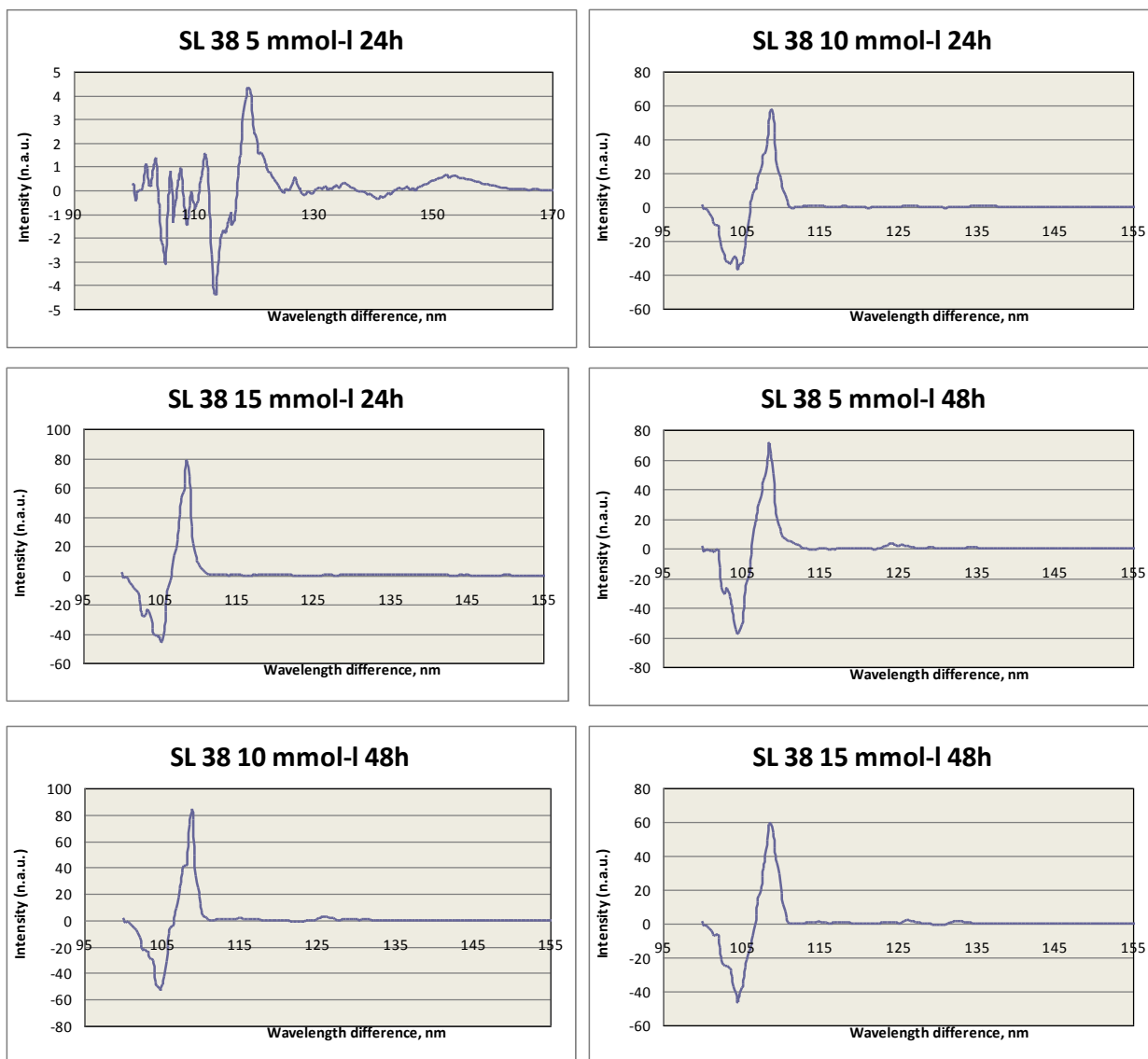
Слична слика је и након 48h, позитиван пик 108,816/84,588 и негативан пик 104,785/-53,202. Под утицајем сочива SL 38 у раствору глукозе 15mmol/l након 2h постоје два пика. Таласна дужина и амплитуда позитивног пика је 108,547/63,176, а негативног 105,204/-52,364. Након 4h региструју се три пика, један позитиван 108,891/44,714 и два негативна 103,365/-38,357 и 105,665/-45,540.

Таласне дужине и амплитуде након 6h су један позитиван пик 108,816/62,662 и један негативан 104,593/-51,122. Након 24h један позитиван пик 108,624/77,753 и један негативан пик 105,354/-45,657.

Слична слика је и након 48h, позитиван пик 108,816/59,300 и негативан пик 104,593/-46,129.



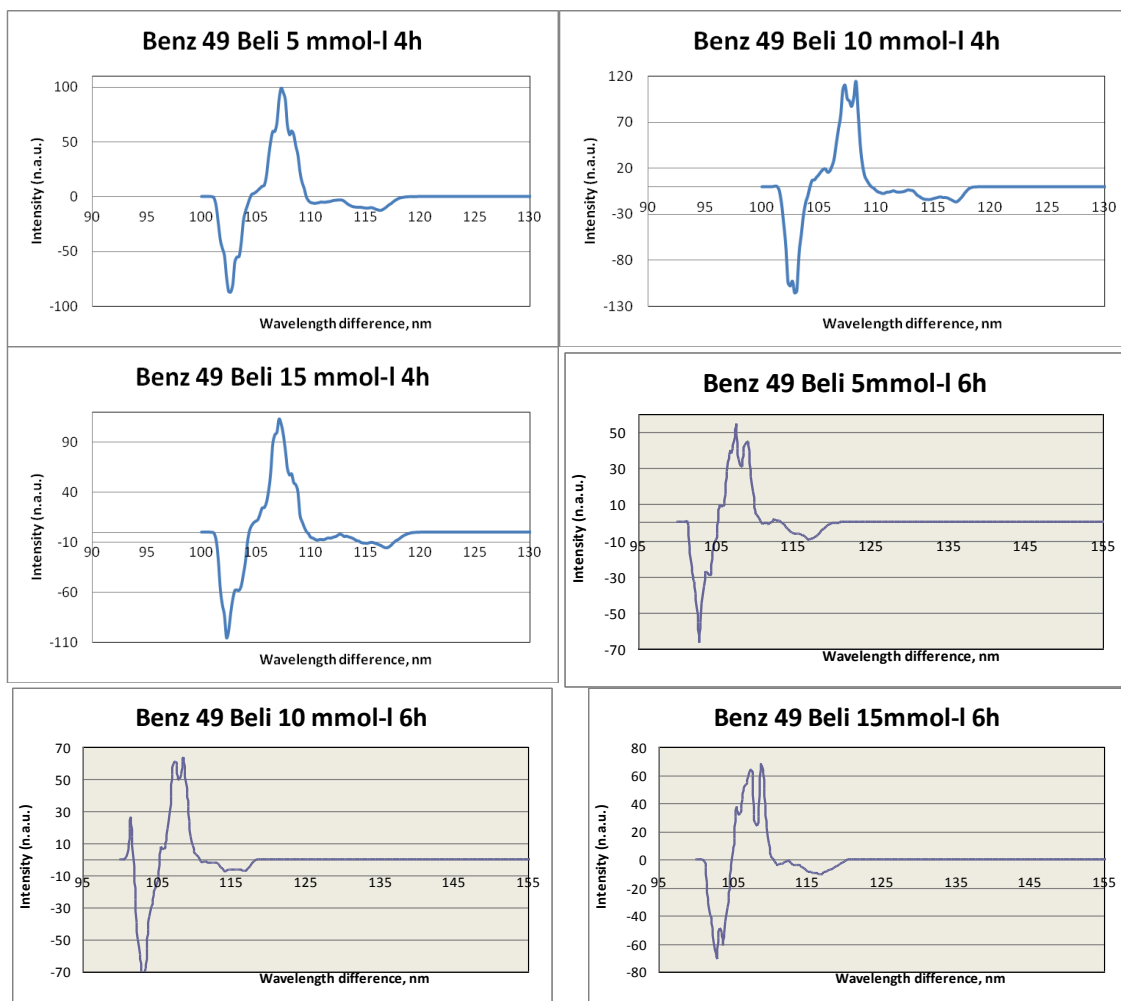
Слика 6.20.1. Дијаграм зависности таласних дужина и интензитета за материјал SL38 (три концентрације глукозе и време 4h,6h)



Слика 6.20.2. Дијаграм зависности таласних дужина и интензитета за материјал SL38 (три концентрације глукозе и време 24h,48h)

Под утицајем сочива **Benz 49 Beli** у раствору глукозе 5mmol/l након 2h, (Слика 6.20), постоје два пика, позитиван 107,355/72,695 и негативан 103,054/-68,761. Након 4h постоје два пика, таласне дужине и амплитуде позитивног пика је 107,469/101,892, а негативног пика 102,633/-89,694. Након 6h постоје три пика, један позитиван 107,701/54,759 и два негативна 102,903/-66,670 и 117,127/-9,694. Дијаграм се знатно

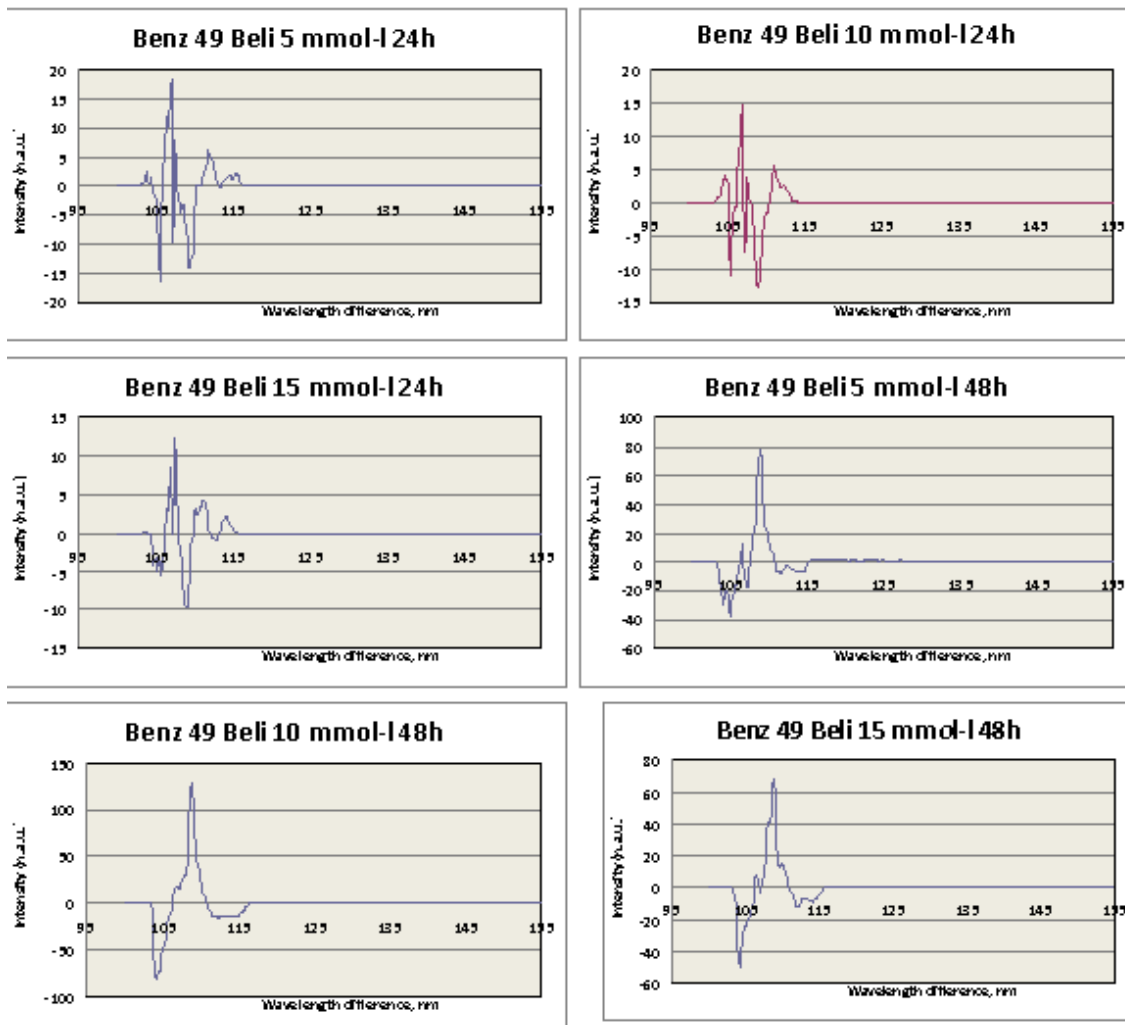
мења након 24h, постоје два позитивна пика 107,086/18,118 и 112,073/5,589 и три негативна 105,547/-16,272; 107,275/-9,487 и 109,391/-14,022. (Слика 6.21.)



Слика 6.21. Дијаграм зависности таласних дужина и интензитета за материјал Benz 49 Beli (три концентрације глукозе и време 4h,6h)

Слична слика је и након 48h, два позитивна пика 106,512/12,059 и 108,816/77,249 и три негативна 104,209/-26,723; 104,976/-38,075 и 107,275/-16,284. Под утицајем сочива **Benz 49 Beli** у раствору глукозе 10mmol/l након 2h такође постоје два пика, позитиван пик је 108,163/85,842, а негативан 103,212/-80,158. Након 4h јавља се један позитиван пик таласне дужине и амплитуде 107,811/119,104 и негативан таласне дужине и амплитуде 103,016/117,933. Међутим, након 6h постоје четири пика, два

позитивна 108,393/67,023 и 101,522/26,659 и два негативна 103,057/-72,248 и 114,686/-7,722.

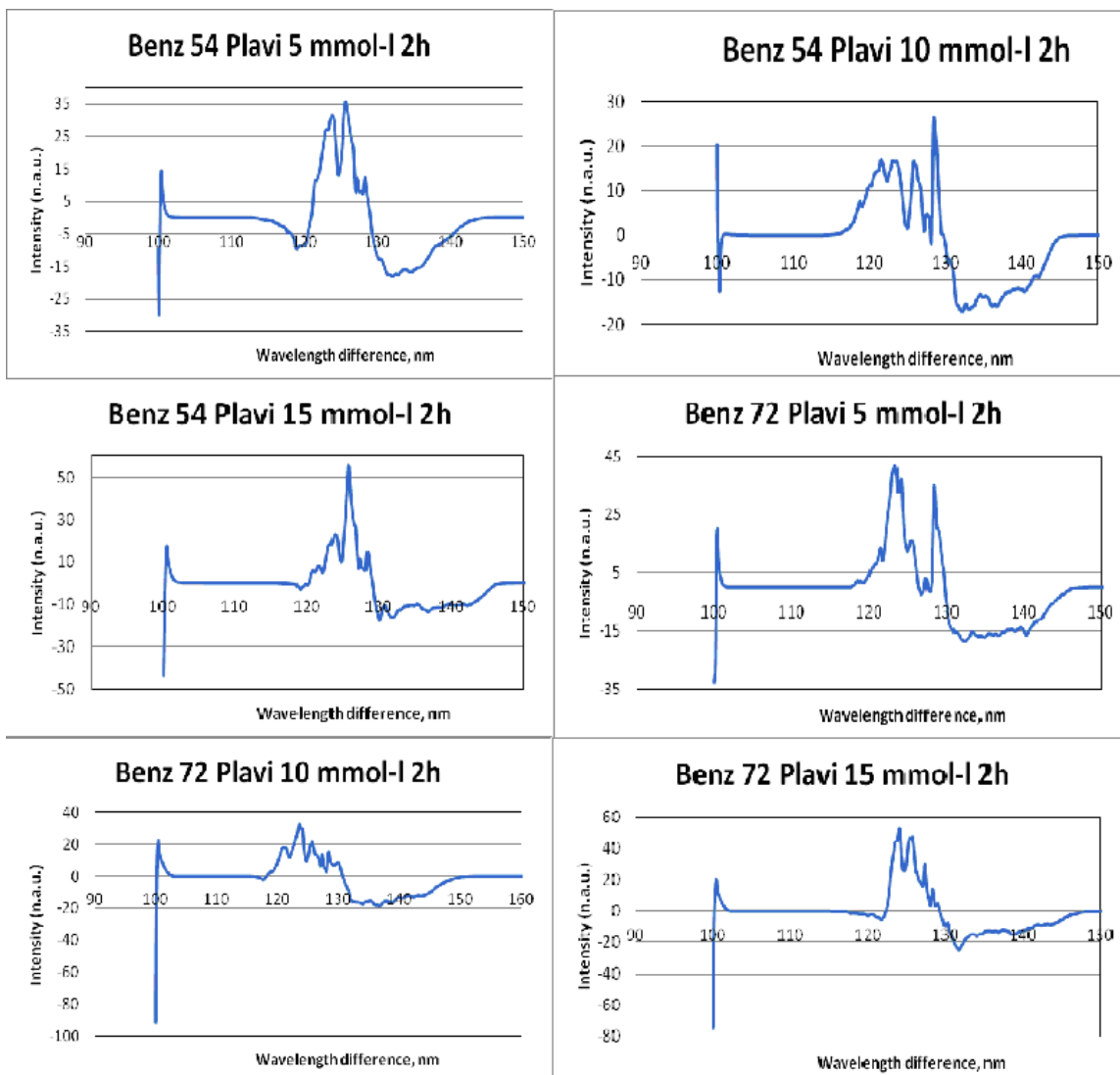


Слика 6.21.1. Дијаграм зависности таласних дужина и интензитета за материјал Benz 49 Beli (три концентрације глукозе и време 24h,48h)

Значајнија промена на дијаграму се може видети након 24h где се јавља три позитивна и три негативна пика, позитивни 104,785/3,910, 106,897/14,781 и 111,117/5,494 и негативни 105,354/-11,054, 107,275/-7,531 и 109,007/-12,915, респективно. Након 48h постоје три пика, позитиван 108,816/128,272 и два негативна 104,209/-81,552 и 112,650/-14,421. Под утицајем сочива **Benz 49 Beli** у раствору

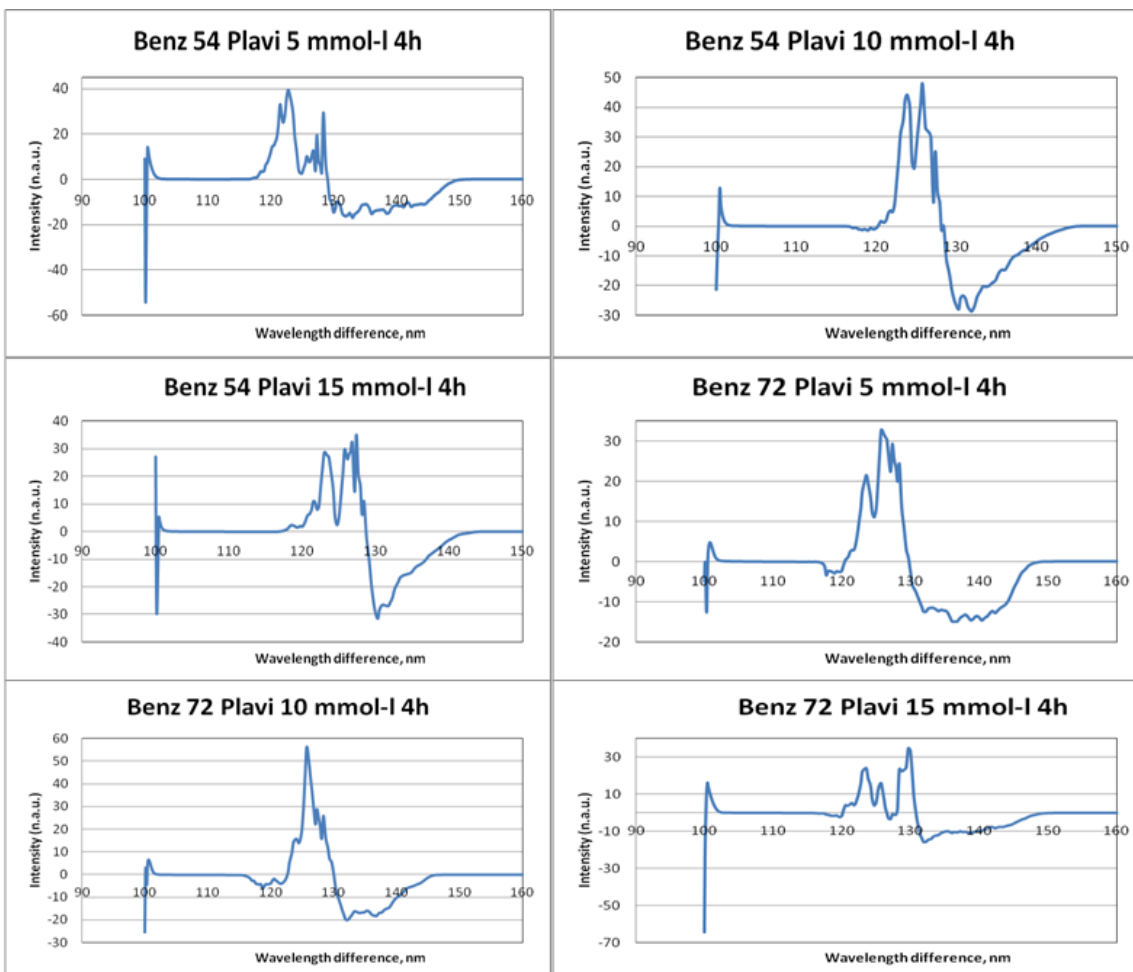
глукозе 15mmol/l након 2h постоје два пика позитиван 106,696/84,640 и негативан 102,288/-67,550. Након 4h постоје два пика, позитиван 107,238/119,606 и негативан 102,403/-108,303. Након 6h региструју се четири пика, два позитивна 107,472/63,997 и 108,816/66,916 и два негативна 102,865/-70,806 и 116,637/-10,759. После 24h јављају се три позитивна пика 107,472/12,289; 111,310/4,241 и 114,381/2,051 и два негативна 105,745/-5,549 и 109,007/-9,664. Након 48h региструју се један позитиван 108,816/67,685 и два негативна пика 104,209/-49,652 и 112,270/-10,488. На основу дијаграма може се закључити да постоје разлике у таласним дужинама на којима се јављају пикови али се они јављају у опсегу приближно 104nm до 133nm. Много веће варијације се јављају код интензитета пикова. (Слика 6.21.1.)

Под утицајем сочива **Benz 54 Plavi** у раствору глукозе 5mmol/l након 2h постоје четири пика, два позитивна 100,435/14,211 и 125,36,576 и два негативна 100,125/-29,584 и 132,467/-18,077. Након 4h постоје три позитивна и два негативна пика. Таласне дужине и амплитуде позитивних пикова су 100,482/13,718; 122,591/42,654 и 128,373/29,343 , а негативног пика 100,100/-55,771 и 131,185/-20,237. након 6h региструју се три позитивна пика 100,947/7,957; 123,832/36,397 и 128,373/20,838 и два негативна 100,100/-37,214 и 131,889/-16,452. Након 24h постоје такође три позитивна и два негативна пика, чије су таласне дужине и амплитуде респективно 100,563/7,973; 121,480/13,822 и 124,161/34,001 и негативних 100,000/-14,121 и 129,969/-24,542. Након 48h дијаграм је сличан три позитивна пика 100,125/9,136; 124,161/25,467 и 130,267/-13,185 и два негативна 100,000/-7,899 и 121,735/-7,772. Под утицајем сочива **Benz 54 Plavi** у раствору глукозе 10mmol/l након 2h постоје два позитивна и два негативна пика. Таласне дужине и амплитуде позитивних пикова су 100,087/23,878 и 128,194/26,233 а негативних 100,194/-16,302 и 132,584/-17,839. Након 4h јавља се три позитивна пика 100,435/12,706; 123,781/45,562 и 125,730/47,808 и два негативна 100,025/-22,912 и 131,315/-29,341.



Слика 6.21. Дијаграм зависности таласних дужина и интензитета за материјал Benz 54 Plavi и Benz 72 Plavi (три концентрације глукозе и време 2h)

Промене су незнатне и након 6h, три позитивна 100,754/4,105; 124,161/37,539 и 128,373/27,235 и два негативна 100,000/-29,571 и 119,991/-9,655 пика. Након 24h постоје благе промене у таласним дужинама и нешто веће разлике у интензитету амплитуда.

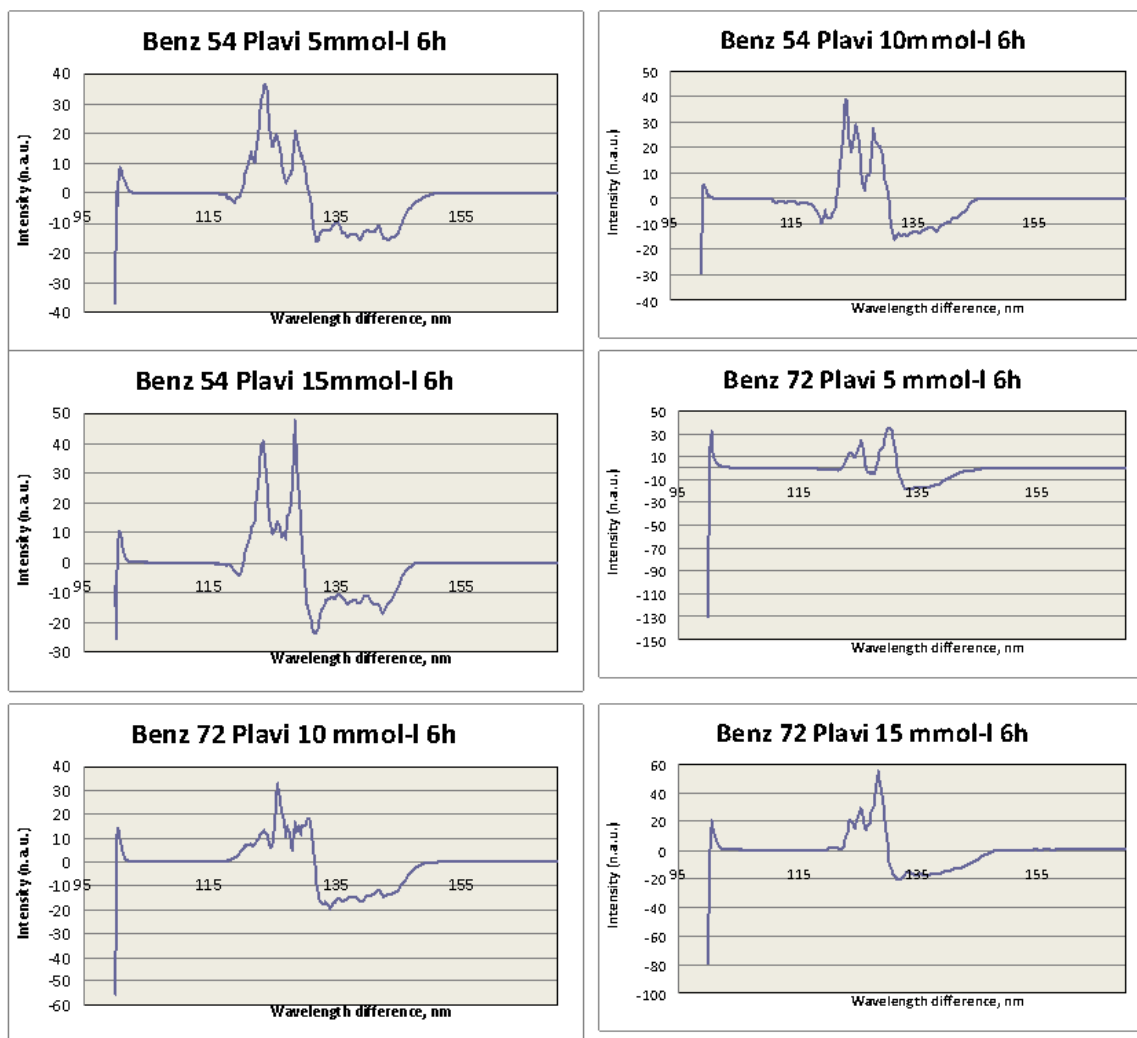


Слика 6.21.1. Дијаграм зависности таласних дужина и интензитета за материјал Benz 54 Plavi и Benz 72 Plavi (три концентрације глукозе и време 4h)

Постоје три позитивна пика 100,435/10,728; 120,968/11,108 и 124,161/26,239 и два негативна пика 100,000/-45,741 и 129,969/-12,401. Међутим, након 48h могу се уочити три позитивна и три негативна пика. Позитивни 100,000/25,568; 122,249/17,660 и 124,707/23,314 , а негативни 100,435/-10,944; 126,779/-6,929 и 129,969/-23,479. Пикови се јављају на сличним таласним дужинама различитог интензитета , где се амплитудни пикови разликују и до 20 јединица.

Под утицајем сочива **Benz 72 Plavi** у раствору глукозе 5mmol/l након 2h постоје три позитивна пика 100,410/21,906; 123,601/43,422 и 128,373/34,779 и два негативна

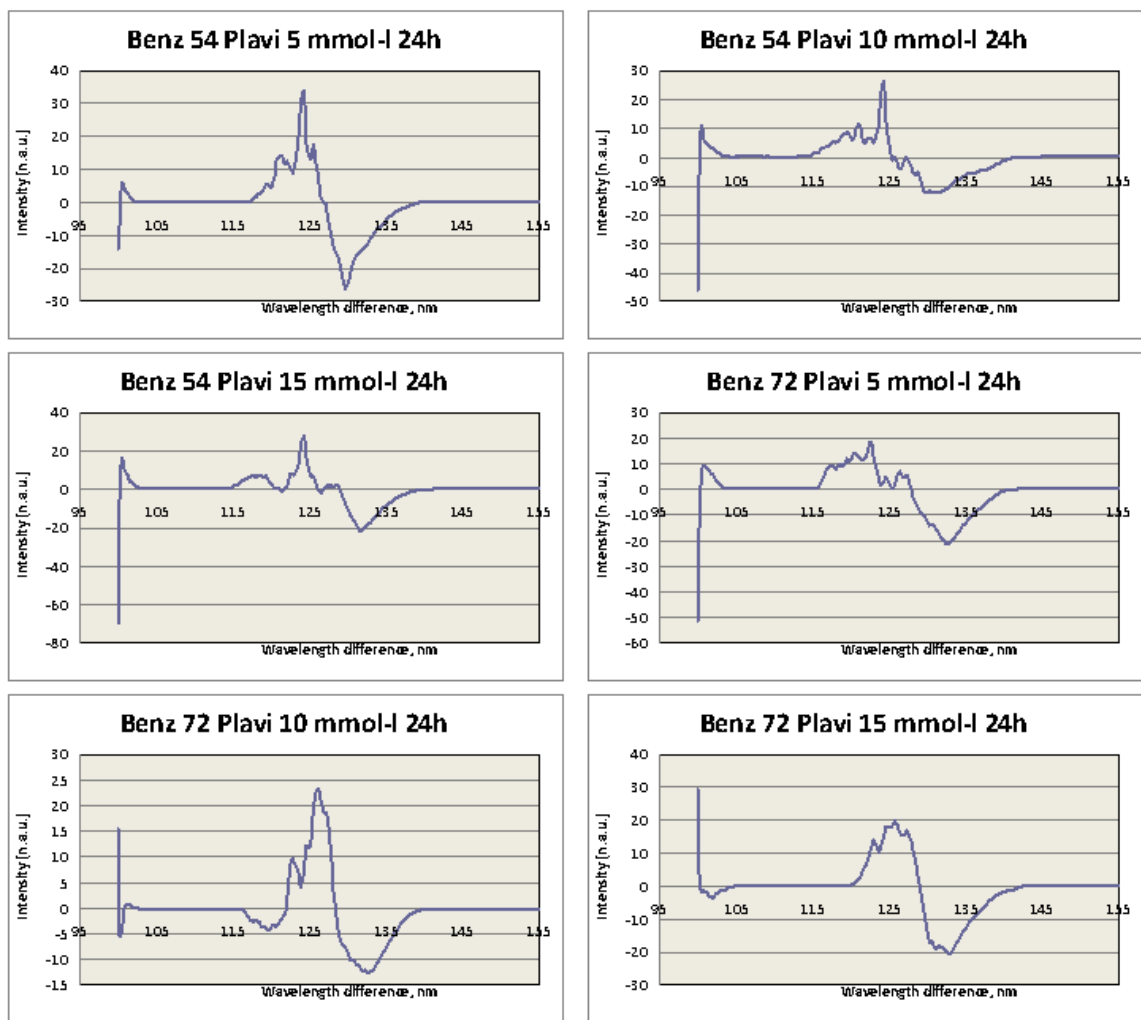
100,075/-50,148 и 132,948/-19,175. Након 4h таласне дужине и амплитуде позитивних пикова су 100,744/10,296; 123,579/21,516 и 126,876/35,094, а негативног пика 100,335/-15,051 и 137,597/-15,238.



Слика 6.21.2. Дијаграм зависности таласних дужина и интензитета за материјал Benz 54 Plavi и Benz 72 Plavi (три концентрације глукозе и време 6h)

Након 6h три позитивна пика 100,435/32,926; 125,730/22,664 и 130,766/32,674 и два негативна 100,000/-129,246 и 134,063/-18,582. Након 24h постоје три позитивна пика 100,947/8,819; 122,505/18,563 и 126,558/6,310 и два негативна 100,000/-51,333 и 133,010/-20,612. Након 48h постоје три позитивна и три негативна пика. Таласне

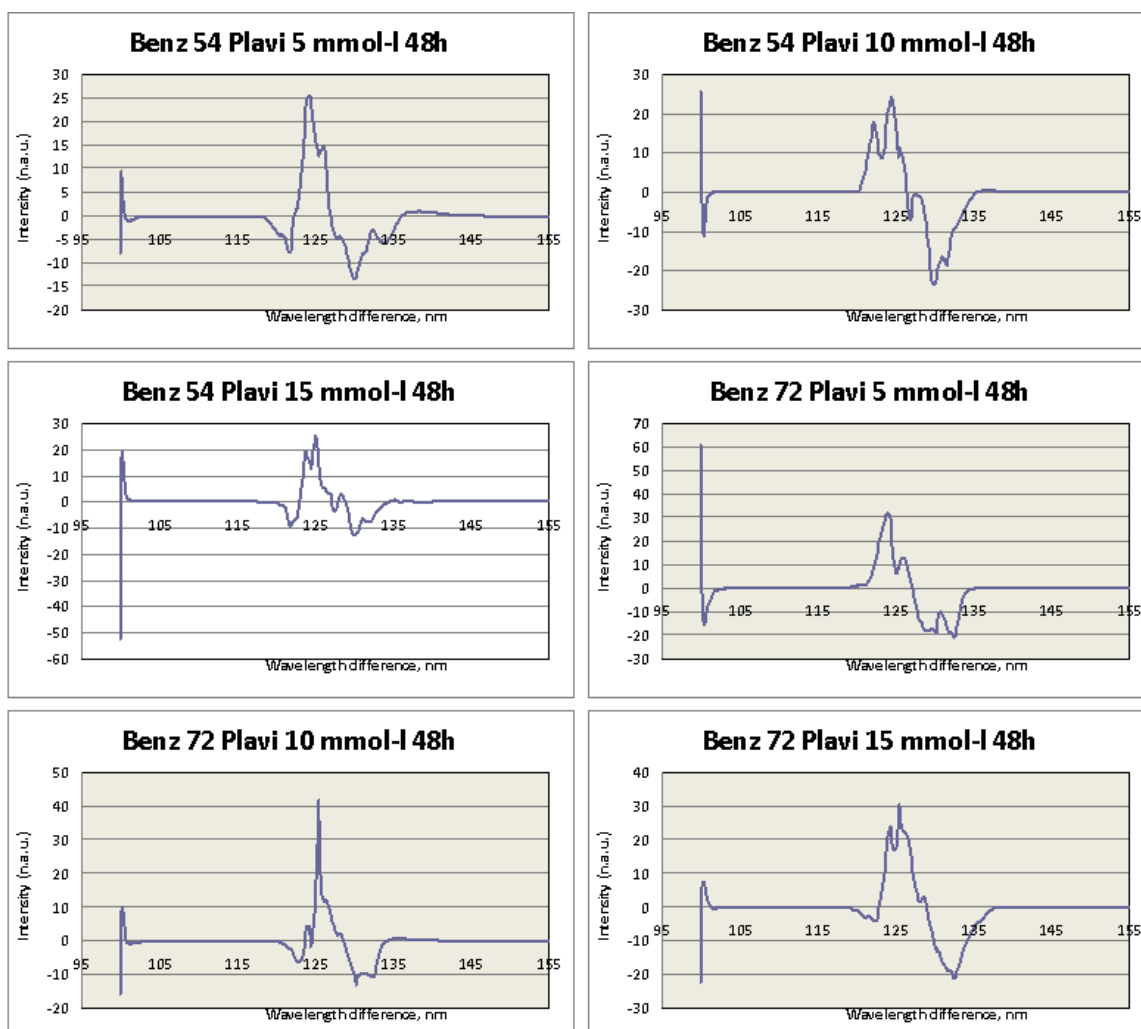
дужине и амплитуде позитивних пикова су 100,000/60,928; 124,161/31,075 и 126,106/12,742, а негативних 100,435/-15,861; 130,267/-18,720 и 132,557/-20,883.



Слика 6.21.3. Дијаграм зависности таласних дужина и интензитета за материјал Benz 54 Plavi и Benz 72 Plavi (три концентрације глукозе и време 24h)

Под утицајем сочива **Benz 72 Plavi** у раствору глукозе 10mmol/l након 2h постоје два позитивна и два негативна пика. Таласне дужине и амплитуде позитивних пикова су 100,435/22,429 и 123,731/33,438, а негативних 100,025/-91,189 и 138,160/-18,984. Након 4h постоје два позитивна 100,590/8,551 и 125,730/56,424 и два негативна 100,112/-23,723 и 133,228/-19,946 пика. Слична слика је и након 6h два позитивна

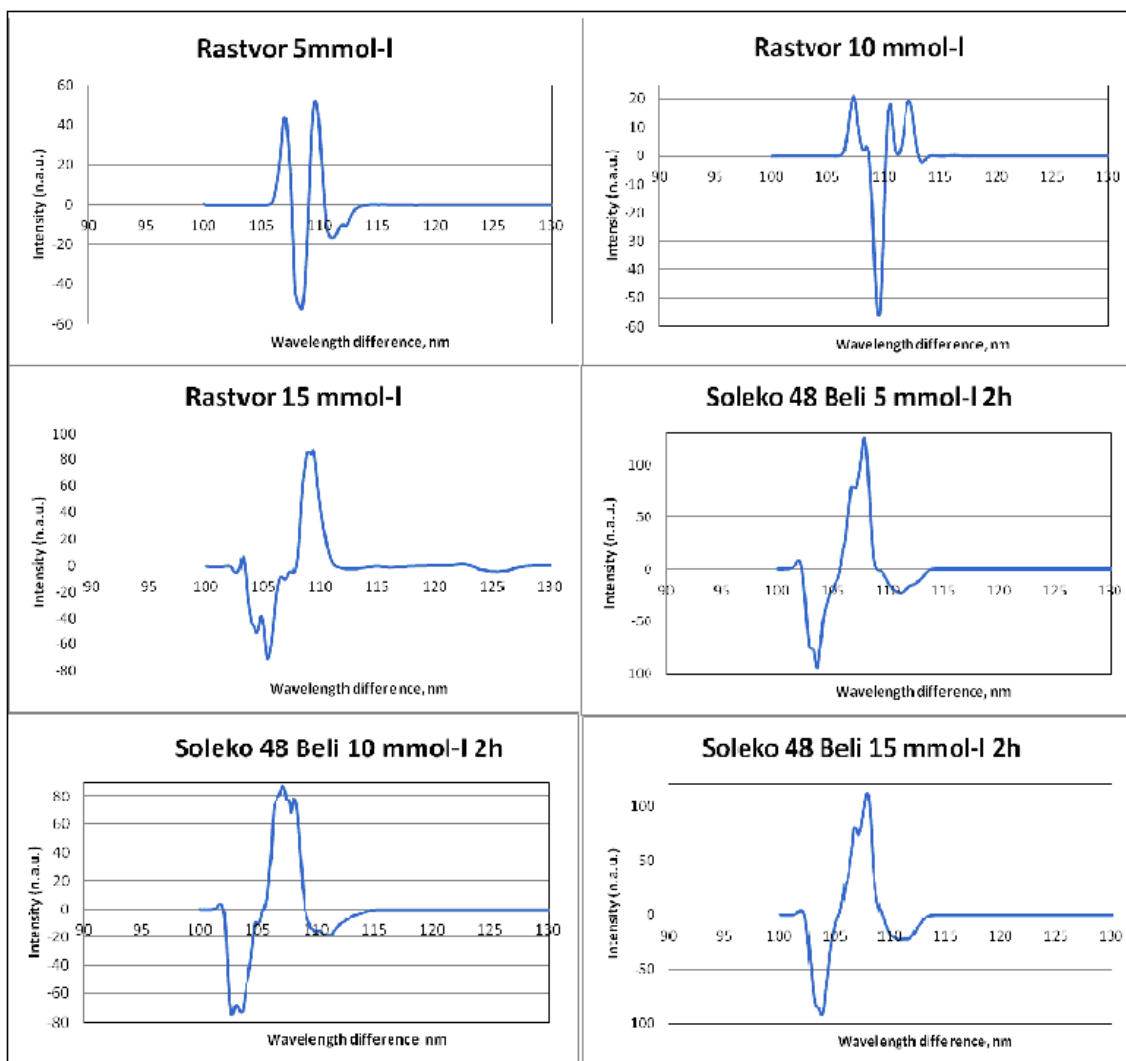
пика 100,435/13,750 и 125,730/32,933 и два негативна пика 100,000/-55,265 и 134,063/-19,470. Након 24h мења се слика дијаграма, региструју се три позитивна и три негативна пика. Таласне дужине и амплитуде позитивних пикова су 100,000/15,485; 122,764/9,751 и 126,323/22,325, а негативних 100,310/-5,493; 119,736/-4,122 и 133,283/-11,956.



Слика 6.21.4. Дијаграм зависности таласних дужина и интензитета за материјал Benz 54 Plavi и Benz 72 Plavi (три концентрације глукозе и време 48h)

После 48h таласне дужине и амплитуде позитивних пикова су 100,310/10,126 и 125,497/41,053, а негативних 100,000/-16,196; 123,343/-5,254 и 130,267/-13,262. Под

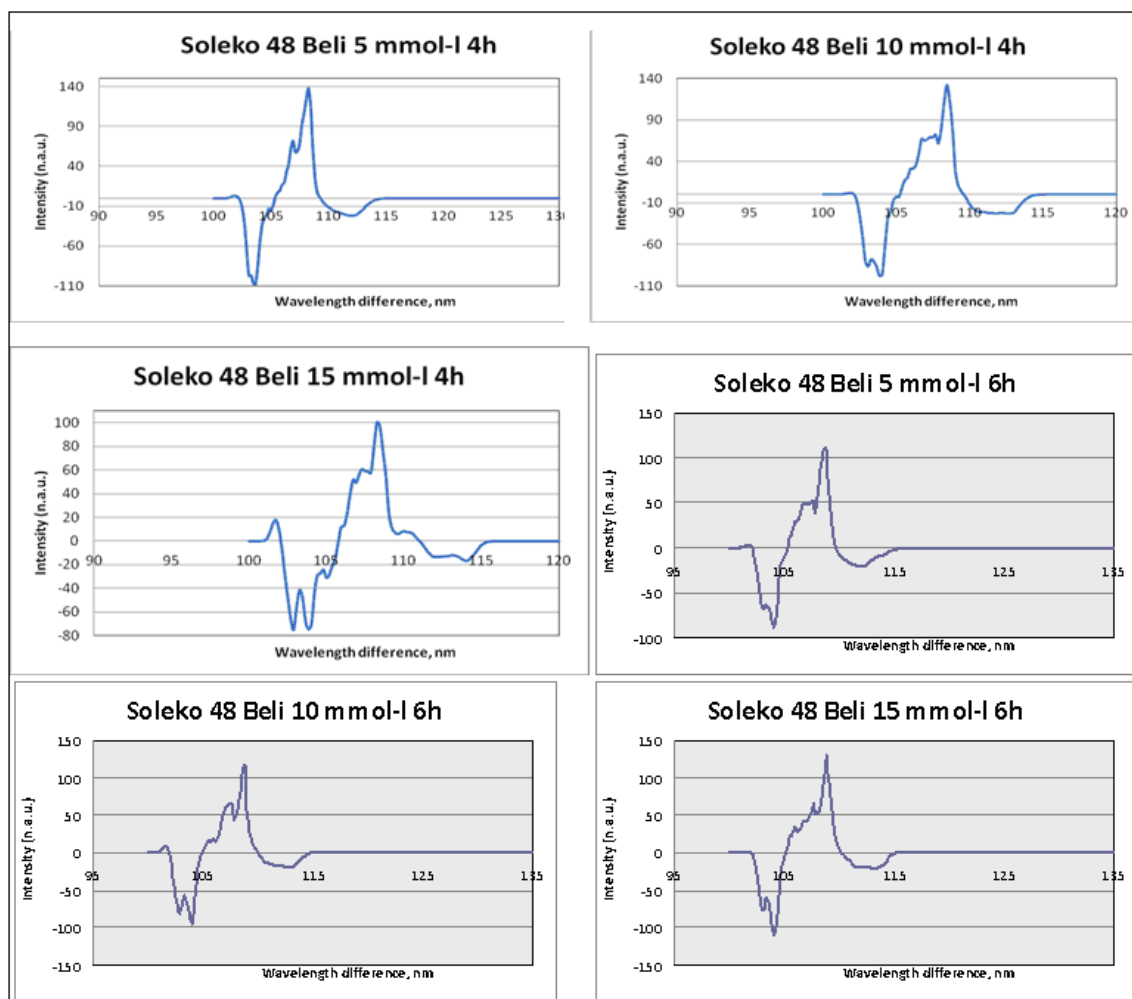
утицајем сочива **Benz 72 Plavi** у раствору глукозе 15mmol/l након 2h постоје два позитивна пика 100,435/20,091 и 124,672/56,989 и два негативна 100,025/-74,712 и 131,964/-22,475. Након 4h региструју се три позитивна пика 100,461/16,157; 123,484/25,026 и 129,649/42,086 и два негативна 100,050/-71,039 и 132,113/-15,393. Таласне дужине и амплитуде након 6h су три позитивна пика 100,435/20,865; 125,497/29,154 и 128,373/54,866 и два негативна 100,000/-79,177 и 132,557/-19,042.



Слика 6.22. Дијаграм зависности таласних дужина и интензитета за материјал Soleko 48 Beli и раствор глукозе (три концентрације глукозе и време 2h)

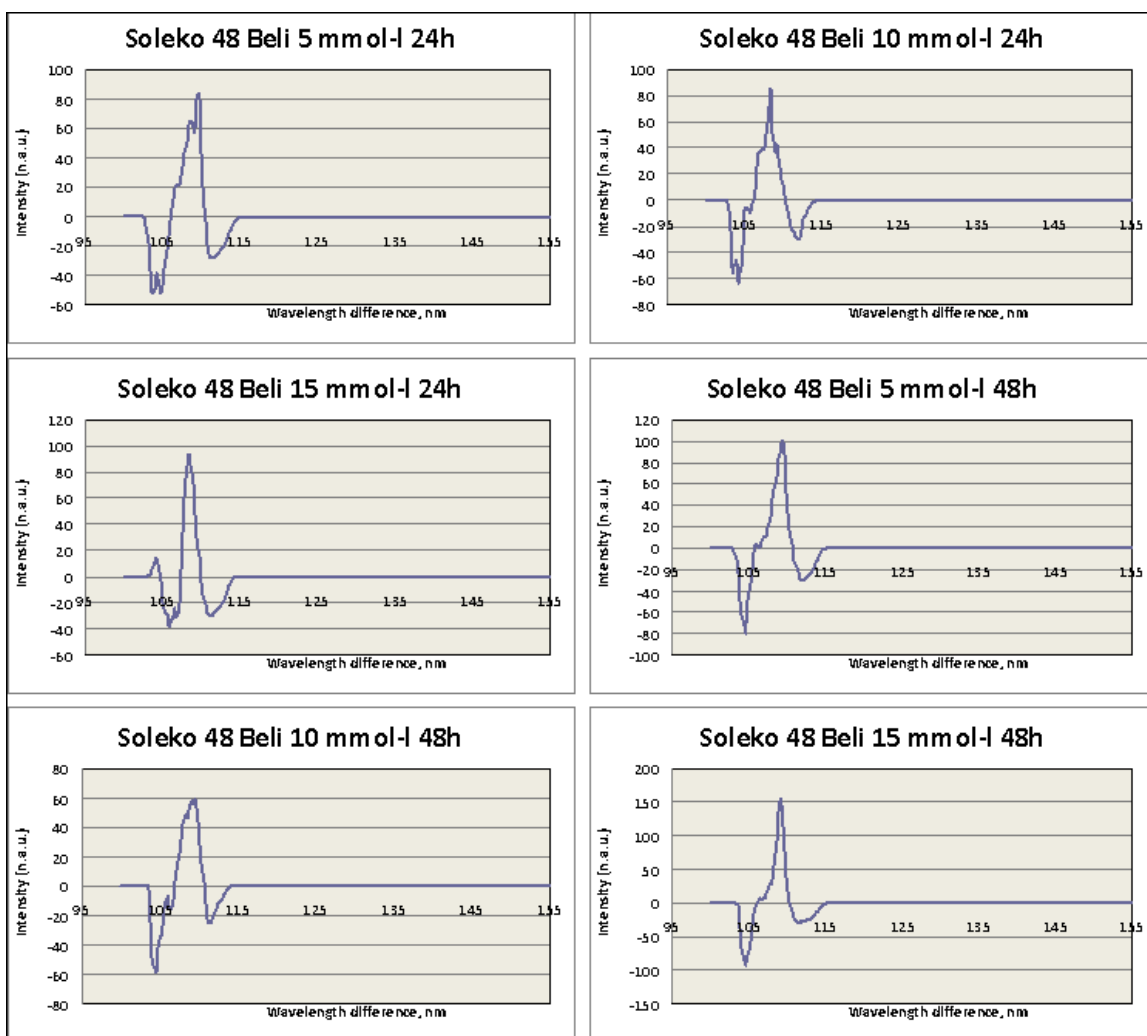
Након 24h слика је слична, три позитивна пика 100,000/29,203; 123,343/12,424 и 125,730/19,861 и два негативна 102,288/-2,570 и 133,010/-20,495. Након 48h постоје два позитивна пика 100,435/7,642 и 125,497/30,439 и два негативна пика 100,000/-22,512 и 132,557/-21,130. (Слика 6.21.4.)

Под утицајем сочива **Soleko 48 Beli** у раствору глукозе 5mmol/l након 2h постоје два пика. Таласна дужина и амплитуда позитивног пика је 107,009/93,324, а негативног 103,596/-95,115.



Слика 6.22.1. Дијаграм зависности таласних дужина и интензитета за материјал Soleko 48 Beli (три концентрације глукозе и време 4h, 6h)

Након 4h вредност позитивног пика је 108,278/138,630, а негативног 103,596/-115,198. Након 6h региструју се два пика. Таласна дужина и амплитуда позитивног пика је 108,816/107,986 а негативног 104,018/-88,505. Након 24h региструју се два пика. Таласна дужина и амплитуда позитивног пика је 109,583/83,527, а негативног 104,976/-50,386. Након 48h постоје три пика, један позитиван 109,583/95,598 и два негативна 104,593/-79,629 и 112,461/-27,707.



Слика 6.22.2. Дијаграм зависности таласних дужина и интензитета за материјал Soleko 48 Beli (три концентрације глукозе и време 24h, 48h)

Под утицајем сочива **Soleko 48 Beli** у раствору глукозе 10mmol/l након 2h постоје два пика. Таласна дужина и амплитуда позитивног пика је 107,275/99,042, а негативног 103,634/-74,243. Након 4h вредност позитивног пика је 108,432/139,813, а негативног 103,672/-108,677. Након 6h региструју се два позитивна 107,663/64,026 и 108,816/116,482 и два негативна 102,865/-81,620 и 104,018/-95,347 пика. Након 24h региструју се један позитиван 108,432/83,968 и два негативна пика 104,820/-63,269 и 112,073/-28,280. Након 48h један позитиван пик 109,583/59,115 и два негативна 104,593/-57,624 и 111,502/-25,137. Под утицајем сочива **Soleko 48 Beli** у раствору глукозе 15mmol/l након 2h постоје два пика. Таласна дужина и амплитуда позитивног пика је 108,048/120,578, а негативног 104,018/-83,444. Након 4h вредност позитивног пика је 108,394/118,538, а негативних 102,865/-74,938 и 103,864/-80,009. Након 6h региструју се један позитиван 108,816/129,684 и два негативна 103,054/-76,441 и 104,018/110,274. Након 24h региструју се два позитивна 104,398 и 108,432/93,725 и два негативна 106,129/-33,417 и 111,310/-29,542. Након 48h један позитиван пик 109,196/154,255 и два негативна 104,593/-92,416 и 111,502/-29,415. Примена оптомагнетне спектроскопије на **раствор глукозе 5mmol/l**, (Слика 6.22.) показује позитиван пик 108,816/94,406 и негативан пик 105,165/-81,309. Код раствора глукозе **10mmol/l** јавља се позитиван пик 108,816/88,979 и два негативна пика 103,054/-56,088 и 104,785/-80,046. Код раствора глукозе **15mmol/l** јавља се позитиван пик 108,816/94,810 и негативан пик 105,354/-80,018.

На основу дијаграма може се закључити да постоје разлике у таласним дужинама течности раствора глукозе и после када су те течности биле под утицајем меких контактних сочива. Пикови се у свим случајевима јављају на таласним дужинама у опсегу 103nm до 133nm, док интензитети имају нешто веће варијације. Контактна сочива материјала А, В и С код раствора глукозе 5mmol/l, 10mmol/l и 15mmol/l након 2h дају сличну слику међусобом, таласне дужине на којима се јављају пикови су у опсегу 100nm до 110nm док се интензитети пикова разликују до 20 јединица. Њихова разлика у односу на чист раствор је у броју пикова, у раствору постоје три, док је разлика у опсегу таласних дужина незнатна 102nm до 112nm. Нешто значајнија

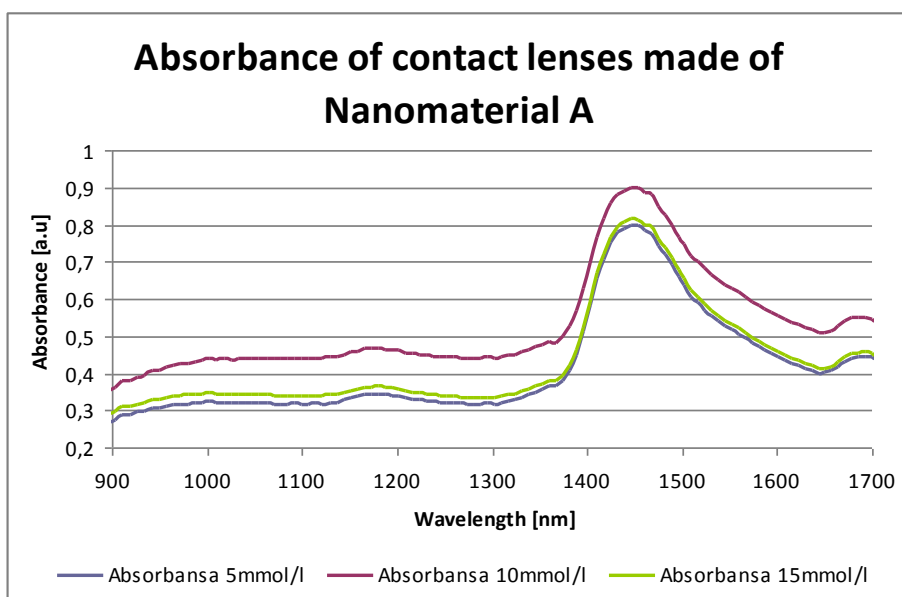
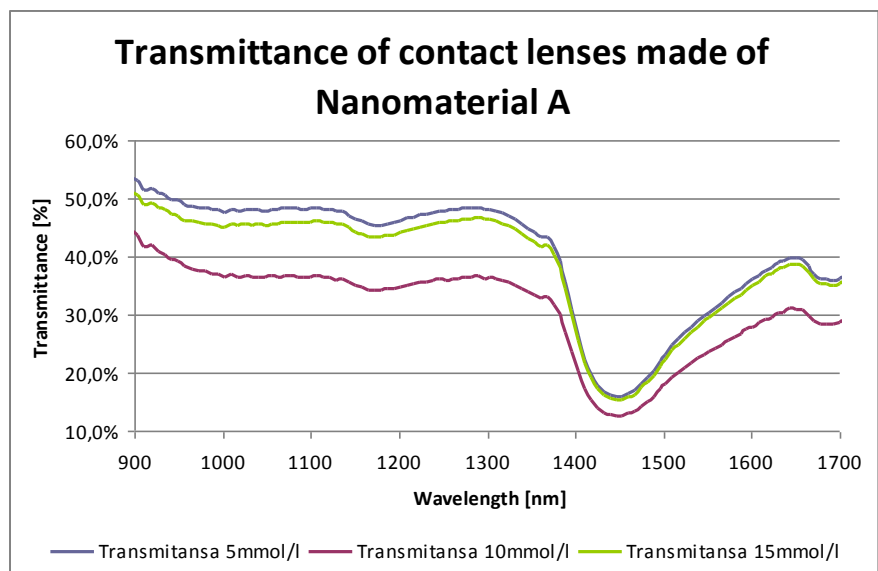
разлика постоји у интензитету, до 25 јединица. Слична слика је и код сочива Benz 49 Beli. Код Benz 54 Plavi јављају се изражајнији пикови у опсегу 120nm до 130nm и разликом интензитета до 20 јединица. Код Benz 72 Plavi постоји мала одступања у таласним дужинама на којима се јављају пикови, а интензитети се разликују и до 25 јединица. SL 38 слично под утицајем сочива А, В и С, таласне дужине на којима се региструју пикови имају незнатна одступања и крећу се између 100nm и 112nm, са занемарљивим одступањима интензитета. Soleko 48 Beli даје пикове чије су таласне дужине у опсегу 102nm до 112nm док су одступања интензитета значајнија и крећу се и до 50 јединица.

Може се закључити да сочива материјала А, В и С имају сличан утицај на течности раствора глукозе, за разлику од сочива Benz 54 Plavi, Benz 72 Plavi која имају различите утицаје јер постоји појава два или три пика на различитим таласним дужинама. Сочива Soleko 48 и SL 38 дају сличан број пикова као и сочива материјала А, В и С, али са нешто значајнијим одступањима у таласним дужинама и интензитету.

6.4.2 УВ-ВИС-НИР Спектроскопија

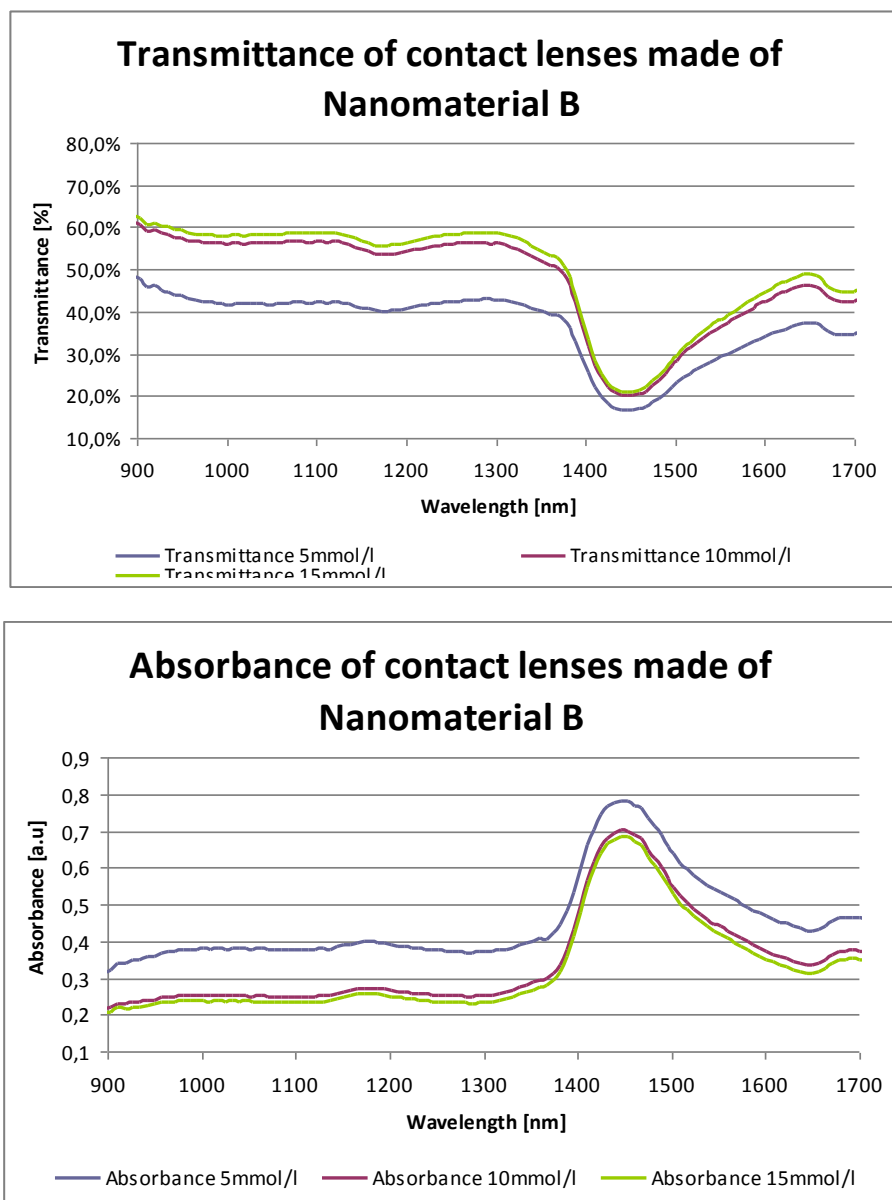
Оптичке особине материјала нису константа, јер оне зависе од много параметара као што су дебљина узорка, услови површине узорка, упадног угла, температуре, спектрални састав зрачења, ефекат поларизације. Истраживање се односило на испитивање нанофотонских материјала А,В,С и конвенционалних материјала за мека контактна сочива УВ-ВИС-НИР спектроскопијом, њихово међусобно поређење кроз дијаграме трансмитивности у функцији таласних дужина. Коришћена су два различита спектроскопа, за које су извори светлости и опсег мерења тј. детектор различити. Резултати NIR, Minispectrometer Hamamatsu, TG-COOLED NIR-I C9913GC, за опсег 900-1700 nm. Наноматеријал А има максималну вредност трансмисије за таласну дужину 900nm, при минималној концентрацији раствора глукозе 5mmol/l и износи 53%. Међутим не постоје значајније разлике за остале

вредности раствора глюкозе, посебно у опсегу таласних дужина 900-1350 nm. (Слика 6.4.1). Апсорпциона спектралнасвојства су највише изражена на таласној дужини 1450 nm и износи 0,9 јединица.



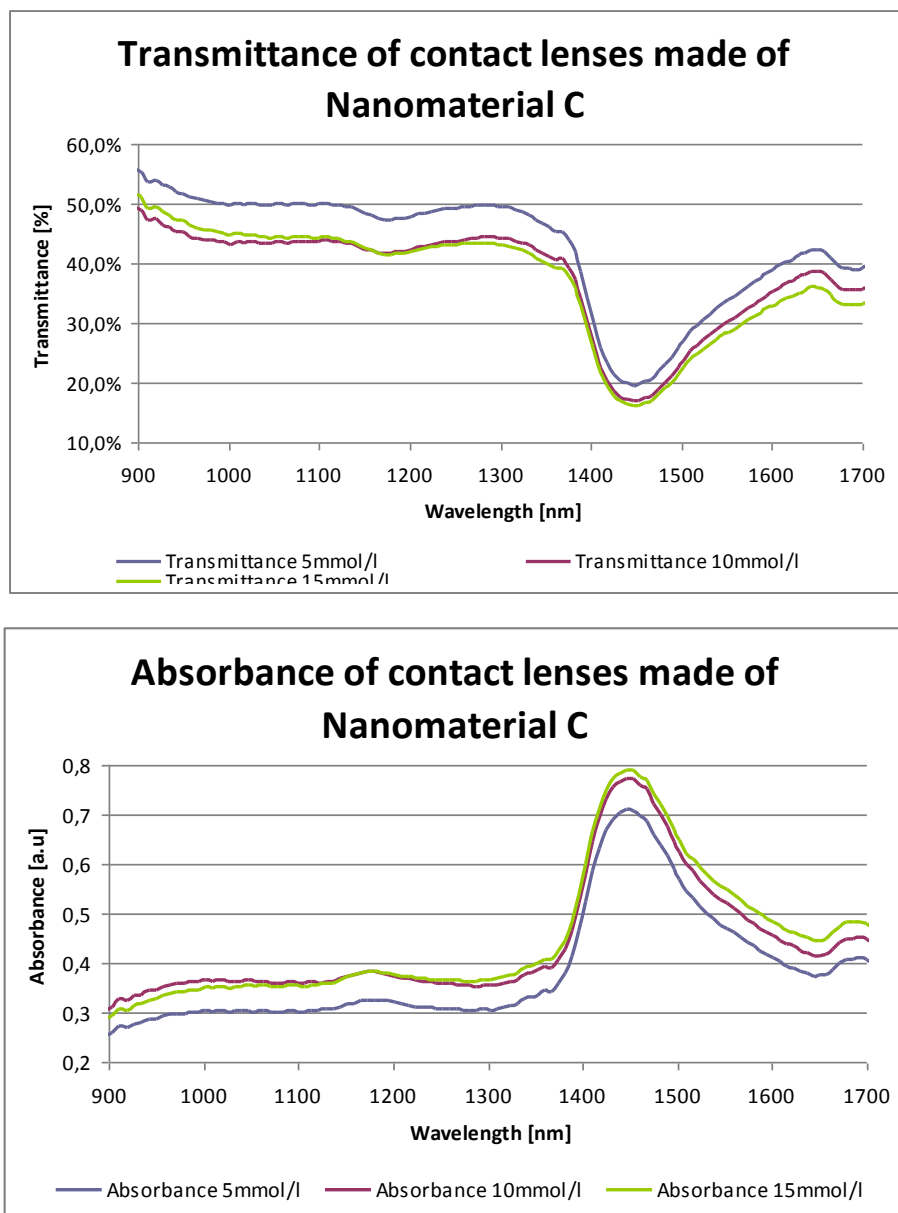
Слика 6.4.1 Трансмисија и апсорпција наноматеријала А за три вредности раствора глюкозе

За разлику од наноматеријала А, наноматеријал В показује највећу трансмитивност при највећој концентрацији глукозе, 62%, незнатно мању 60% при концентрацији 10mmol/l , док је при концентрацији глукозе 5mmol/l , трансмитивност око 48%, при истој таласној дужини од 900 nm. Слична слика је и у опсегу 900-1310 nm. Апсорпција је максимална за таласну дужину 1446 nm и креће се између 0,70-0,78 јединица. (Слика 6.4.2)



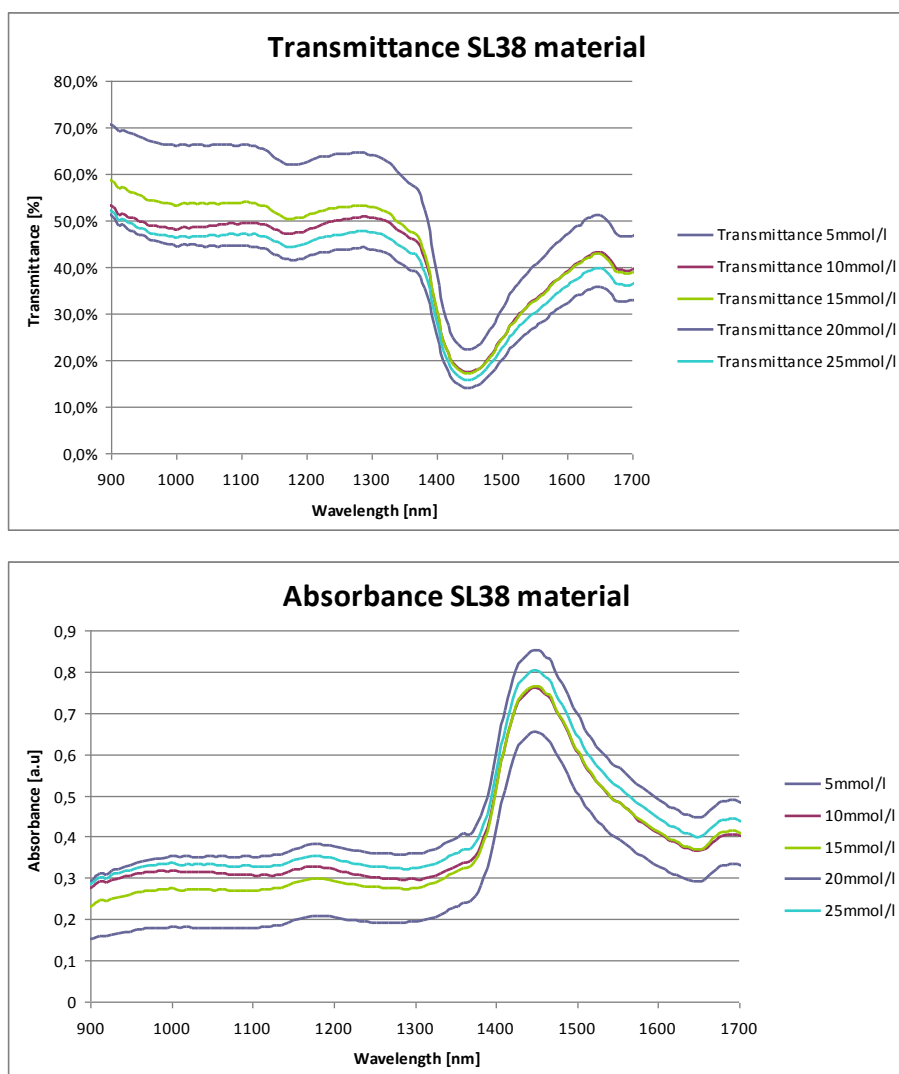
Слика 6.4.2 Трансмисија и апсорпција наноматеријала В за три вредности раствора глукозе

Наноматеријал С, слично наноматеријалу А највећу трансмитивност показује при минималној концентрацији глукозе од 5mmol/l , 55%. Сличну, нешто нижу трансмитивност при концентрацијама 10 и 15mmol/l , (~50%).



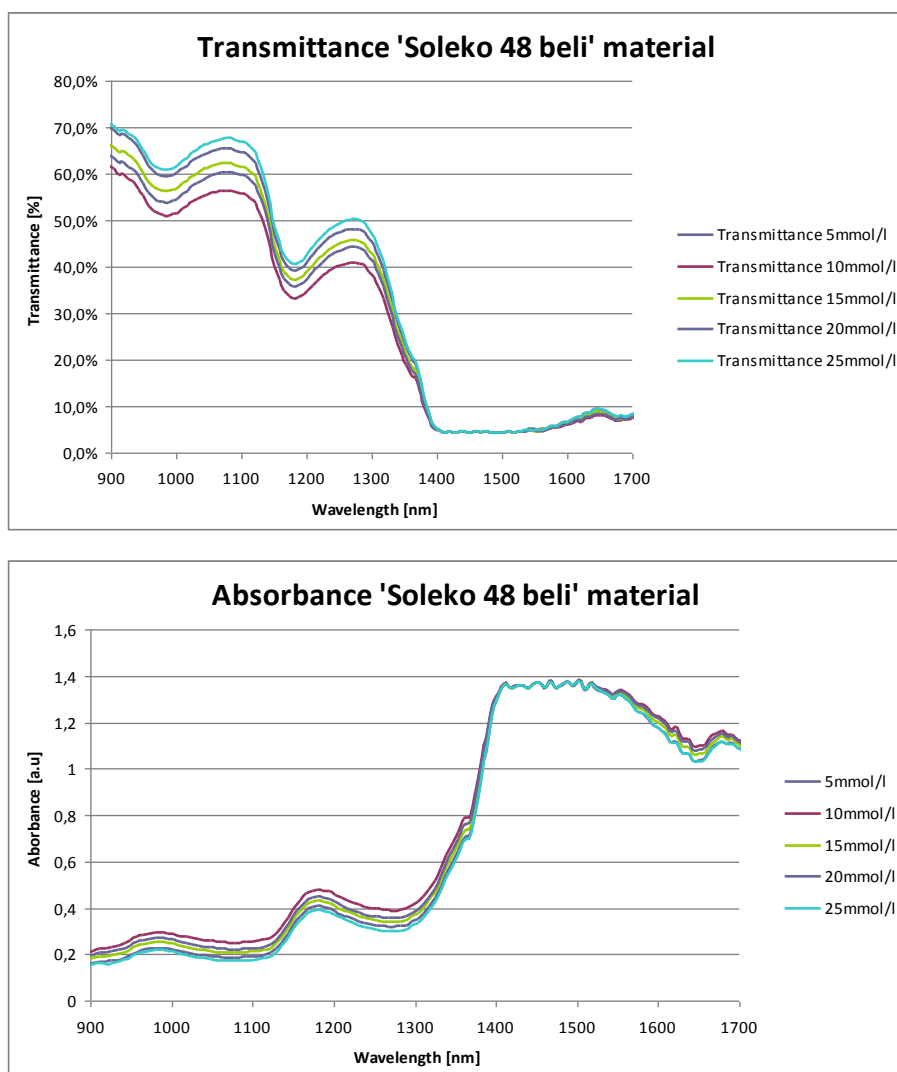
Слика 6.4.3 Трансмисија и апсорпција наноматеријала С за три вредности раствора глукозе

Апсорбанца је највећа на таласној дужини 1450 nm и креће се 0,72-0,79 јединица где највећу вредност показује крива највеће концентрације глукозе. (Слика 6.4.3) За стандардни материјал SL38 најзначајније разлике су такође на таласној дужини 900 nm. Највећу трансмитивност показује материјал SL38 при најмањој концентрацији глукозе од 5mmol/l , 70%, док у случајевима осталих концентрација глукозе трансмитивност је слична и креће се између 52-58%.

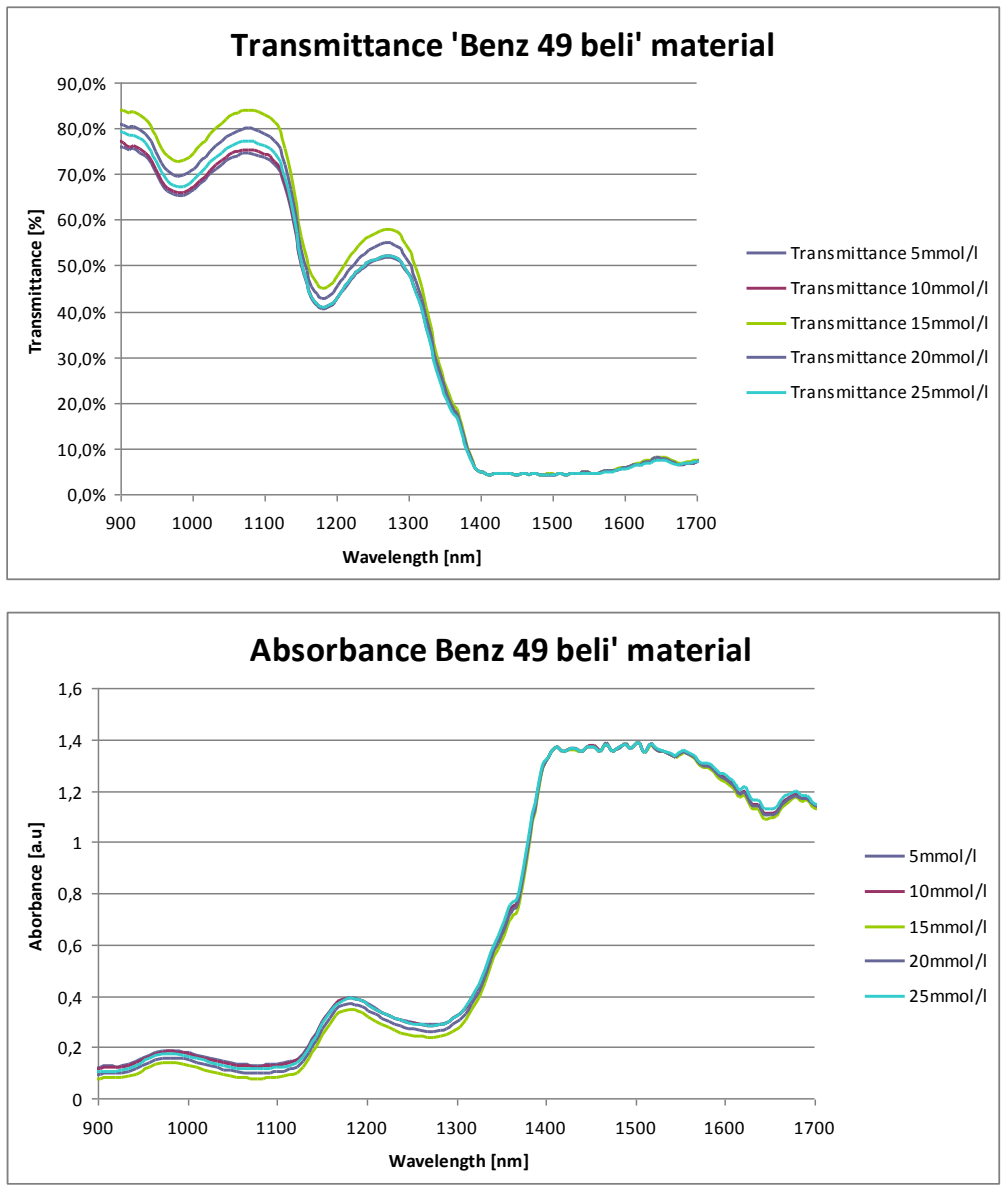


Слика 6.4.4. Трансмисија и апсорпција стандардног материјала сочива SL38 за три вредности раствора глукозе

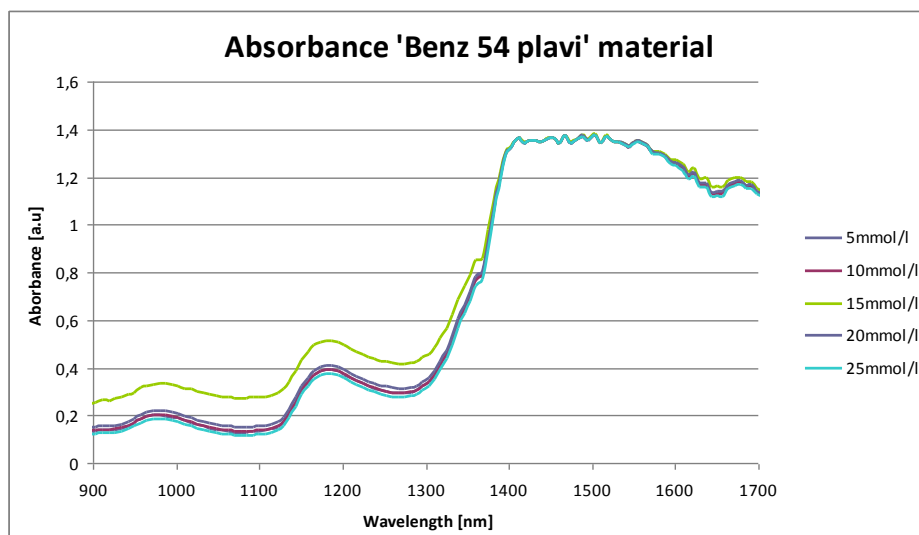
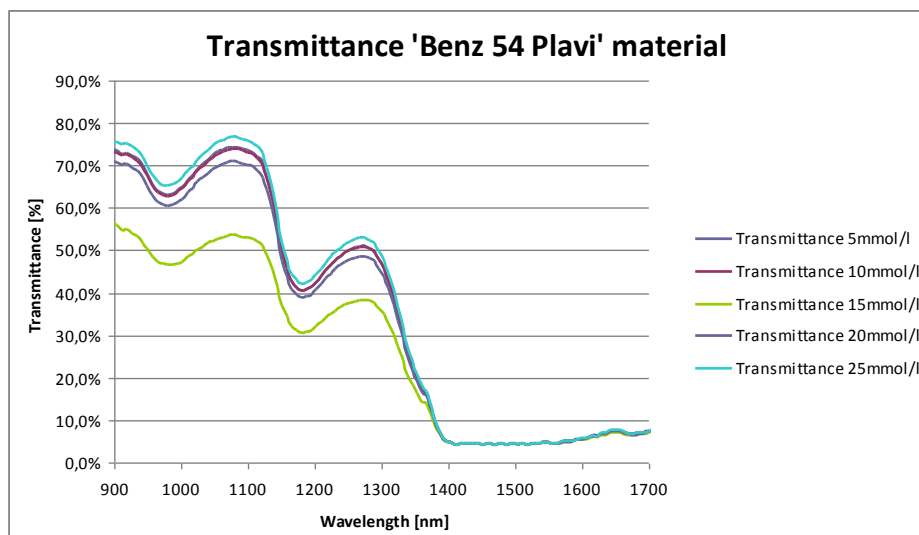
Највећа апсорпциона карактеристика је изражена на таласној дужини 14553 nm уједначено за све концентрације глукозе и креће се између 0,76-0,84 (Слика 6.4.4.) Код конвенционалних материјала Soleko 48 beli, Benz 49 beli, Benz 54 plavi, Benz 72 plavi, спектралне карактеристике су приближно исте. Пикови максималне трансмисије се јављају на таласним дужинама 900nm (max 62-70%), 1090nm (max 58-67%) и за 1280nm (max 42-51%). (Слика 6.4.5- Слика 6.4.8)



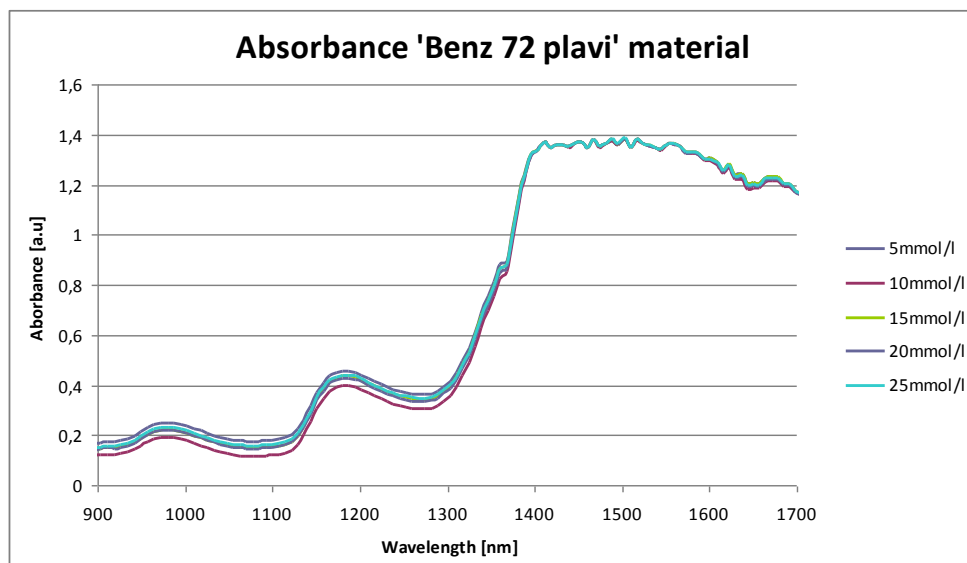
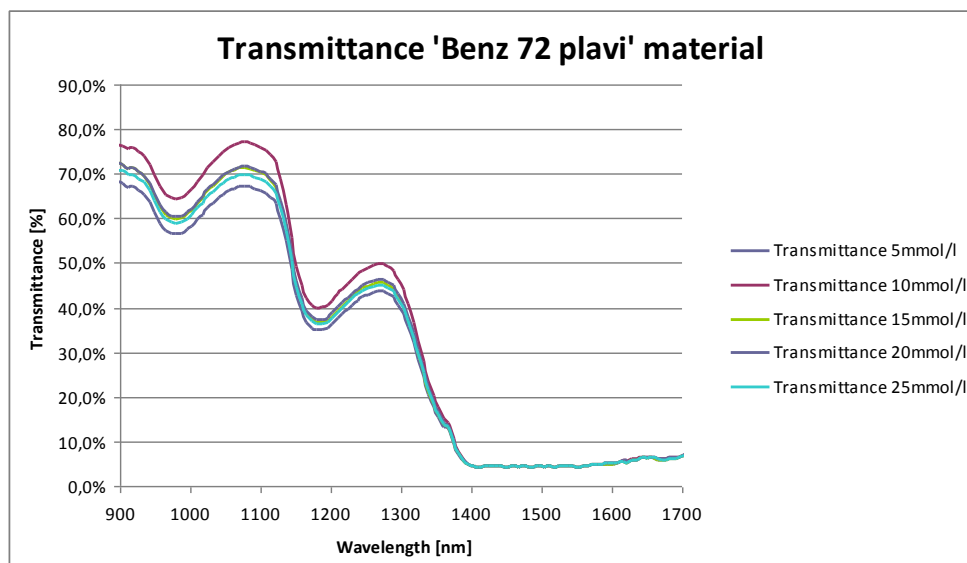
Слика 6.4.5. Трансмисија и апсорпција „Soleko 48 beli“ за три вредности раствора
 глукозе



Слика 6.4.6. Трансмисија и апсорпција „Benz 49 beli“ за три вредности раствора
глукозе



Слика 6.4.7. Трансмисија и апсорпција „Benz 54 plavi“ за три вредности раствора
глукозе

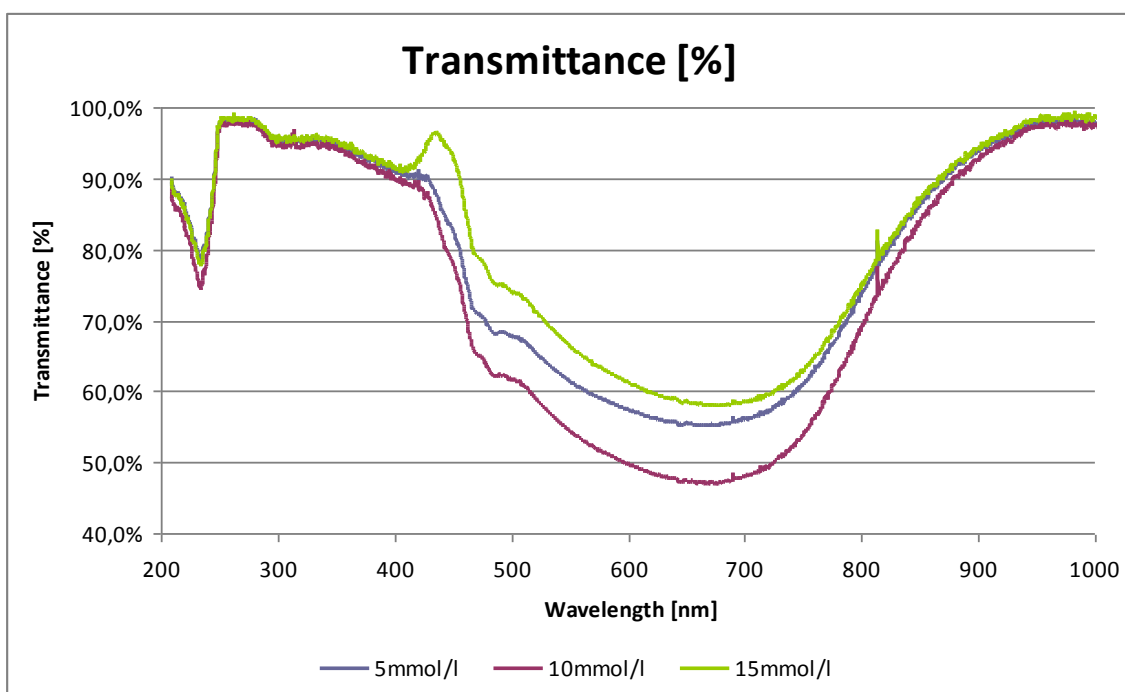


Слика 6.4.8. Трансмисија и апсорпција „Benz 72 plavi“ за три вредности раствора
глукозе

Делимична одступања могу бити последица варијабилних дебљина сочива која различито бубре као и промене количине раствора услед испаравања током времена.

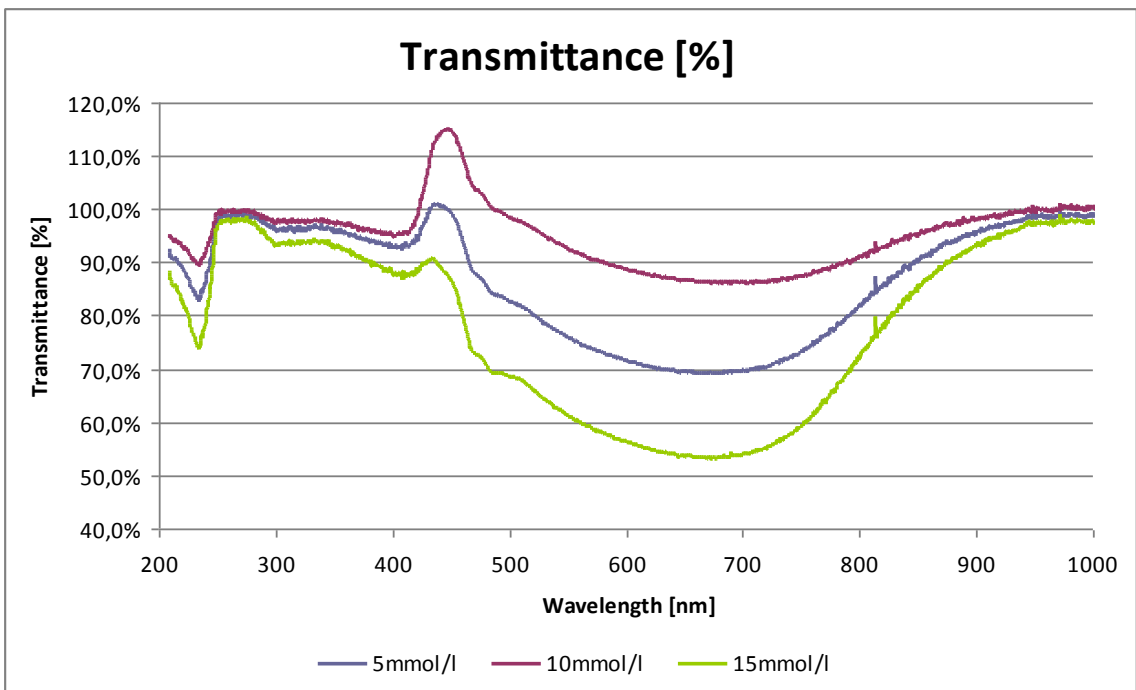
Резултати visNIR, Minispectrometer Hamamatsu, TM-VIS/NIR C10083CA, за опсег 320-1000 nm. Проблем који је био присутан је додатна рефлексивност услед облика сочива.

Дијаграм (слика 6.4.9.) показује да максимум трансмитивности наноматеријала А је око 95% за таласну дужину од 440nm за концентрацију глукозе 15mmol/l. За ниже концентрације глукозе вредности апциса максимума су померене мало улево.

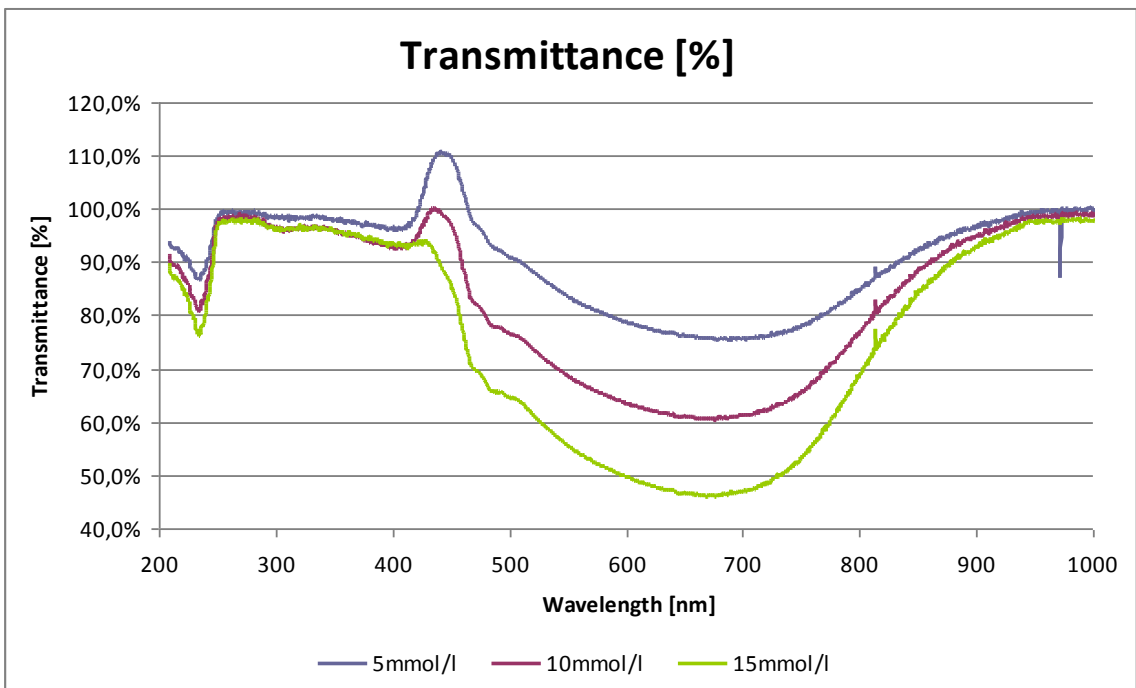


Слика 6.4.9. Дијаграм трансмисије наноматеријала А за опсег 320-1000 nm и три концентрације раствора глукозе

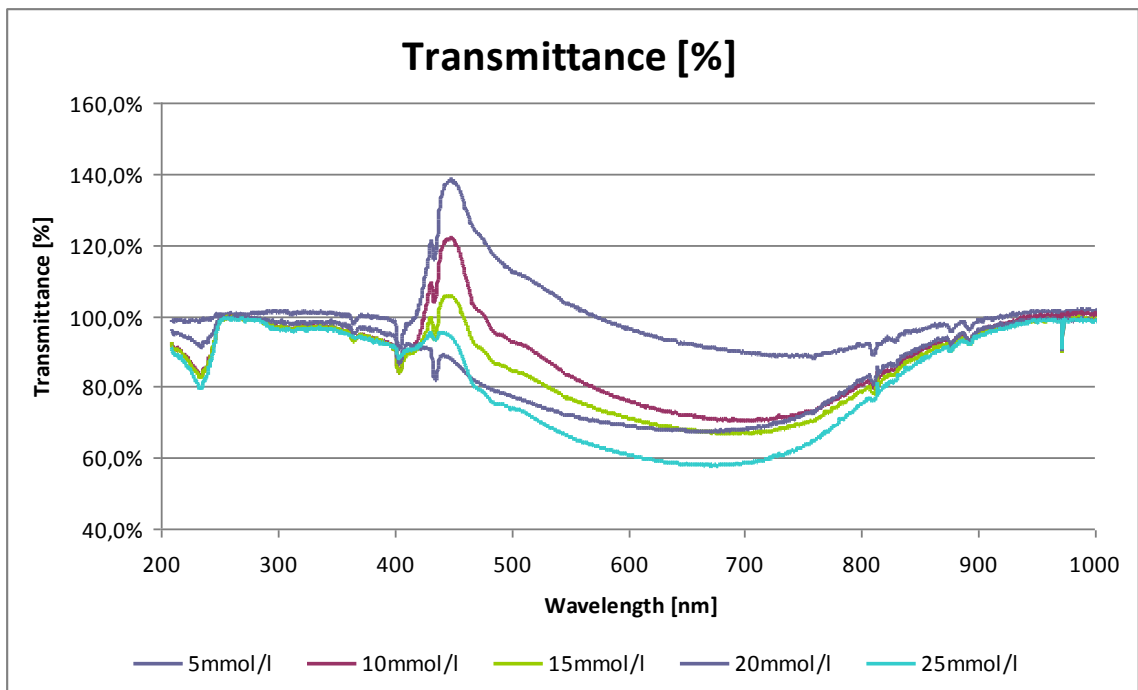
Дијаграм (слика 6.4.10.) показује да је максимум трансмитивности за наноматеријал В се јавља на истој таласној дужини од око 440 nm, при чему је разлика у трансмитивности у зависности од концентрације раствора глукозе до 20%. Слична слика је и за наноматеријал С при чему је одступање у максимуму трансмитивности у односу на концентрацију глукозе око 10%. (слика 6.4.11).



Слика 6.4.10. Дијаграм трансмисије наноматеријала В за опсег 320-1000 nm и три концентрације раствора глукозе



Слика 6.4.11. Дијаграм трансмисије наноматеријала С за опсег 320-1000 nm и три концентрације раствора глукозе

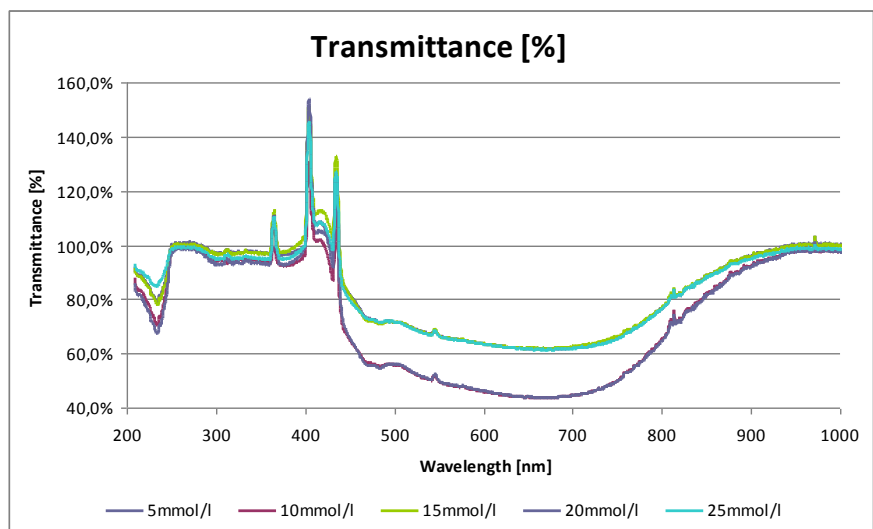


Слика 6.4.12. Дијаграм трансмисије наноматеријала SL38 за опсег 320-1000 nm и три концентрације раствора глукозе

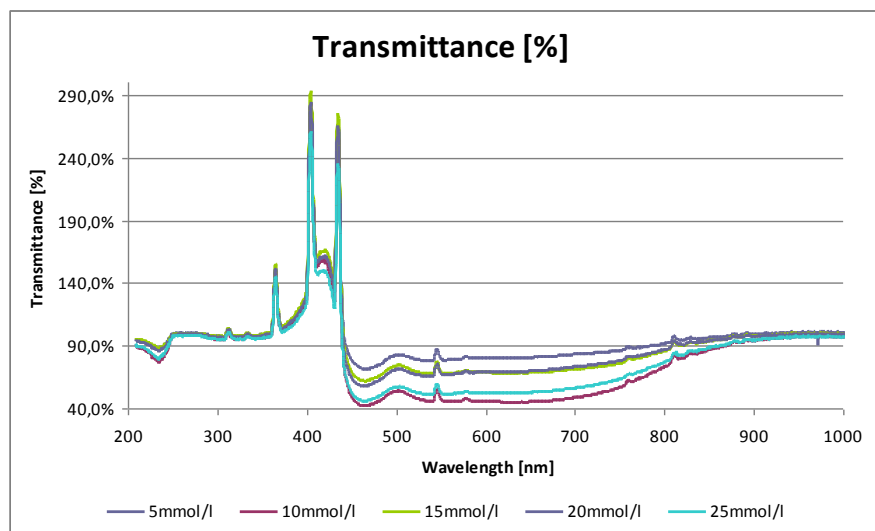
За стандардни материјал SL38 максимум трансмитивности је за таласну дужину 440nm при чему су разлике у апцисама максимума за различите концентрације раствора глукозе око 20%. (слика 6.4.12.)

Дијаграми трансмисије материјала Soleko 48 beli, Benz 49 beli, Benz 54 plavi, Benz 72 plavi показују да су вредности апциса максимума трансмисије на таласним дужинама 400nm и 430nm. (слика 6.4.13. (a) и (б)).

Не постоје значајније разлике у зависности од концентрације глукозе у раствору за разлику од фулеренских наноматеријала који испољавају промену у апсорпцији при различитим концентрацијама глукозе. Ови резултати доводе до закључка да су овакви дијаграми последица апсорпције у УВ-ВИС делу спектра коју фулерен и његови деривати уграђени у стандардни материјал испољавају.

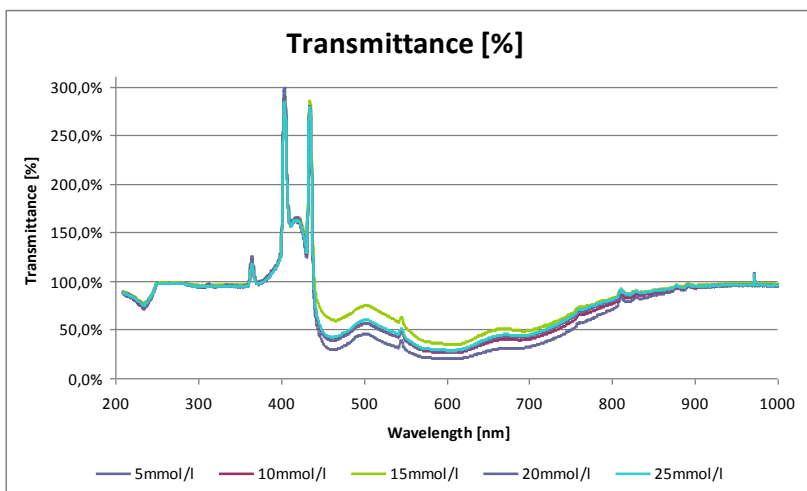


Soleko 48Beli

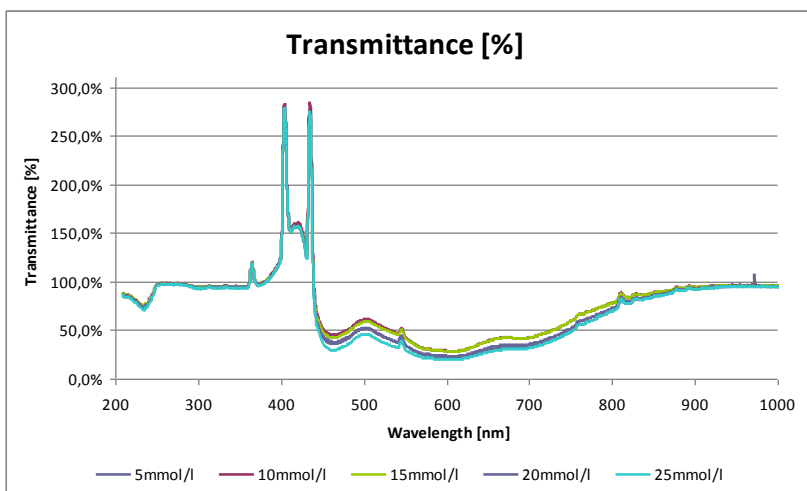


Benz 49Beli

Слика 6.4.13. (а) Дијаграми трансмисије Soleko 48 beli, Benz 49 beli, за опсег 320-1000 nm и три концентрације раствора глукозе



Benz 52Plavi



Benz 72 Plavi

Слика 6.4.13. (б) Дијаграми трансмисије Benz 54 plavi, Benz 72 plavi за опсег 320-1000 nm и три концентрације раствора глукозе

7. Закључак

Предмет докторске дисертације под називом «Одређивање нивоа концентрације глукозе у воденим растворима на основу промене оптичких особина контактних сочива допираних наноматеријалима» је испитивање нивоа концентрације глукозе у води класичних меких контактних сочива SL-38 на бази polimasop-a и меких сочива која у свом саставу поред базног материјала SL-38 садрже и нано структурне фулеренске материјале .

Научно подручје истраживања дисертације припада области биомедицинског инжењерства, а у ужем смислу третира проблематику примене нано-технолошких достигнућа у истраживању и развоју нових биокомпатибилних материјала ради детекције промене концентрације глукозе у организму. Мерење и праћење концентрације глукозе код људи је чест проблем данашњице. Досадашње инвазивне методе контроле глукозе покушавају се заменити минимално инвазивним или неинвазивним методама.

Општи допринос

1. Могућа примена неинвазивних метода у решавању овог проблема подразумева примену нанотехнологије. Нанотехнологија нуди технолошка решења за нову врсту сензора меких контактних сочива допираних наноматеријалима који омогућавају праћење промене концентрације глукозе у очној водици.

2. За карактеризацију биоматеријала нанофотонских сочива коришћене су класичне спектроскопске методе (УВ-ВИС и НИР), НАМАМАТСУ, Јапан као и опто-магнетна спектроскопија (ОМС), В-53, MySkin, USA. Ово истраживање доприноси бољем разумевању интеракције светлости и меких контактних сочива када се у њима налазе

наоструктурни материјали, односно када долази до интеракције наноструктурног материјала и глукозе у различитим концентрацијама.

3. Пошло се од чињенице да је мерење концентрације глукозе у воденим растворима основа за мерење глукозе у крви. Имајући у виду да је област мерења концентрације глукозе веома актуелна, посебно онај њен део који се односи на примену неинвазивних метода, нанодопирана контактна сочива порозне наноструктуре делује као резервоар анализита (испитиване супстанце у телу) , што помаже да се постигне висок садржај анализита за циљане реакције нпр. осетљивости на глукозу.

4. Наноструктуре уграђене у контактна сочива неће ометати пацијенту визију , јер је од порозне структуре и у стању да учита високу концентрацију биотестова и на тај начин обезбеди бољу осетљивост на испитивану супстанцу у телу тј. глукозу.

5. Сочиво је аваскуларном и метаболички потпуно зависно од очне водиче која га окружује. Енергију у виду глукозе потребну за синтетичке, транспортне и друге процесе сочиво добија из очне водиче. Међутим, садржај очне водиче рефлектује метаболизам сочива и промене у њему, слично као лактати који у очној водици потичу од анаеробног метаболизма глукозе у сочиву [78]. Из тог разлога очна водича би требало да буде предмет изучавања неинвазивне детекције глукозе у људском организму.

6. Проучене су и анализирани досадашње методе и технике мерења концентрације глукозе у воденим растворима, сузном филму, крви са посебним освртом на патентну документацију. Патентна документација, као важан извор информација показује да постоји пораст патентних пријава и патената, а самим тим и истраживања из области неинвазивне детекције глукозе у организму. Велики број истраживања покушава да користи информације промене концентрације глукозе у различитим течностима људског организма тражећи корелацију са променом концентрације глукозе у плазми.

Научни допринос

1. Први пут су испитана нанофотонска сочива *in vitro* са три наноструктурна материјала SL38+ C60; SL38+ C60(OH)24; SL38+ C₆₀(OH)₁₂(OC₄N₅H₁₀)₁₂ и са три различите концентрације глукозе 5mmol/l, 10mmol/l и 15mmol/l . Такође је узето у обзир и време утицаја глукозе на испитивана сочива тако да је посматран период и читавање вршено након 2h, 4h, 6h, 24h и 48h. Имајући у виду да мека контактна сочива садрже и до 40% воде, мерење концентрације глукозе у води класичних меких сочива и меких сочива која у свом саставу имају дефинисане нано структурне материјале даје могућност процене примене меких контактних сочива са наноструктурним материјалима у реалним условима код дијабетичара.

2. Резултати испитивања ново добијених сочива ОМС методом омогућили су нове увиде у карактеристике нанодопираних материјала за мека контактна сочива. Први пут је примењена оптомагнетна спектроскопија на конвенцијалним материјалима меких контактних сочива и меким сочивима допираним наноматеријалима када су била под утицајем различите раствора концентрације глукозе у води и различити временски период. Под утицајем различитих концентрација глукозе у води, која је саставни део контактних сочива, долази до промене спектра у видљивом домену. Ова промена долази још више до изражаја код контактних сочива која су допирана наноструктурним материјалима који на специфичан начин интерагују са водом и глукозом. Помераји у видљивом спектру су у корелацији са допираним наноматеријалом и његовом интеракцијом са глукозом. Интензитет помераја зависи од концентрације глукозе, али и времена утицаја глукозе на испитивано сочиво. Ови ефекти су мерљиви и могу послужити као основа за развој меких нанофотонских контактних сочива која могу имати практичан значај код дијабетичара.

3. Поређење истраживања ОМС и УВ-ВИС-НИР спектроскопије даје корелацију која потврђује да наноструктурни материјали уграђени у мека контактна сочива богата водом утичу на промену видљивог спектра под утицајем различите концентрације

глукозе у води. Помоћу УВ-ВИС спектроскопије детектоване су абсорпционо/трансмисионе карактеристике за сваки испитивани случај. На основу добијених спектра упоређивањем је направљена паралела контактних сочива која боље оптички реагују на дату концентрацију глукозе. Побољшане су особине материјала за контактни сочива, коришћењем фулеренских наноматеријала посебно трансмитивност таласних дужина видљивог дела спектра.

4. Добијени резултати и дијаграми показују да под утицајем различите концентрације глукозе у води, која је саставни део контактних сочива, долази до промене спектра у видљивом домену.

5. Резултати истраживања мерења глукозе у воденим растворима меких контактних сочива омогући ће даља *in vivo* истраживања идентификације глукозе у сузном филму.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] <http://www.goalfinder.com/product.asp?productid=112>, "Fullerene Advanced - Buckyball / Nanotube"
- [2] <http://www.sciencephoto.com/media/9486/enlarge>, „Buckyball technology“
- [3] „Unbounding the Future: the Nanotechnology Revolution“, K. Eric Drexler
- [4] Role of Bottom-up and Top-Down approaches in Nano technology
http://www.gitam.edu/eresource/nano/nanotechnology/role_of_bottomup_and_topdown_a.htm ,
- [5] <http://www.nanocare-ag.com/ueberuns/>, „There's Plenty of Room at the Bottom“
- [6] Biologically Inspired Synthetic Gecko Adhesives,
<http://robotics.eecs.berkeley.edu/~ronf/Gecko/index.html>, *Synthetic Gecko Nano Hair Properties*, Bulletin 2007
- [7] Business Solutions, Popular News, Technology, and Business Insight,
<http://teamaltman.com/2010/03/what-is-a-search-engine/>, March 2010
- [8] Learn from the Past, Create the Future: inventions and patents, World Intellectual Property Organisation, WIPO Publication No. 925E, July 2005
- [9] Evidence for capillarity contributions to gecko adhesion from single spatula nanomechanical measurements, Gerrit Huber , Hubert Mantz , Ralph Spolenak , Klaus Mecke , Karin Jacobs , Stanislav N. Gorb , and Eduard Arzt, *Edited by Jacob*

N. Israelachvili, University of California, Santa Barbara, CA (received for review July 27, 2005)

- [10] <http://worldwide.espacenet.com/>, Espacenet Patent Advanced Search;
- [11] Nanotechnology and patents, *Classifying nanotechnology patents*, <http://www.epo.org/news-issues/issues/classification/nanotechnology.html>
- [12] http://en.wikipedia.org/wiki/Scanning_tunneling_microscope, *Scanning tunneling microscope*;
- [13] <http://www.uspto.gov/patents/process/search/>, *Scanning tunneling microscope title searching criteria*;
- [14] <http://www.nanotech-now.com/current-uses.htm>, *Nanocrystals, Current Nanotechnology Applications, Current Nanotechnology Applications, 2011*
- [15] Physics spotlighting exceptional research, *A Good Look at Nanocrystals*, S. Helveg, J. V. Lauritsen, E. Lægsgaard, I. Stensgaard, J. K. Nørskov, B. S. Clausen, H. Topsøe, and F. Besenbacher, 31. Januar 2000.
- [16] <http://www.patsnap.com/patents/view/US6747618.html>,
- [17] <http://ip.com/patent/>, *Searching Criteria*;
- [18] Cornell University, Science news, Jul 1997; <http://www.cnf.cornell.edu/>, <http://www.lutherie.net/nano.guitar.aip.html>;
- [19] <http://www.nanotech-now.com/nano-this-nano-that.htm>, *Nano This and Nano That*, Jun 2009.

- [20] <http://www.epo.org/searching/free/publication-server/statistics.html>,
- [21] <http://jnm.snmjournals.org/content/48/7/1039/F1.expansion.html>,
The Journal of Nuclear Medicine, Jul 2007;
- [22] <http://www.uspto.gov/web/patents/classification/uspc977/sched977.htm>
- [23] <http://www.uspto.gov/web/patents/classification/uspc903/sched903.htm>
- [24] <http://www.uspto.gov/web/patents/classification/>
- [25] Spinning Nanofibers Like Cotton Candy, CAMBRIDGE, Mass., May 27, 2010
- [26] A.V.Kabanov, H.E. Gendelman, Nanomedicine in the diagnosis and therapy of neurodegenerative disorders, Progress in Polyimer Science, 2007
- [27] Z. H. Isrrael, A. J. Domb, Polymers in gene therapy: antisense delivery systems, Polymers for Advanced Technologiees, 9 (10-11) (1998) 799
- [28] F.X. Karnik,, A.Z.Wang, F. Alexis, E.Levy-Nissenbaum, S.Hong, R.S.Langer, Targeted nanoparticles for cancer therapy, NanoToday, 2(3), 2007,14
- [29] Biomaterijali, *Nanomedicina stanje i perspektive*, Rakočević Dejan, Uskoković Dragan, Vladimir Trajković, Zoran Marković, Institut tehničkih nauka Srpske akademije nauka i umetnosti, 2010, 762-763
- [30] Physic scentral, *Tiny Machines Research*, Zettl research group, 2003,
<http://www.physicscentral.com/explore/action/machines-research.cfm>

- [31] <http://worldwide.espacenet.com/>, Espacenet Patent Advanced Search; CA2683467
- [32] Singularity Hub, *Nanotech Contact Lens Monitors Diabetes by Changing Color*, Aaron Saenz, January 15th, 2010
- [33] Analytical Chemistry, *Fluorescent Nano-optodes for Glucose Detection*, Billingsley, K., Balaconis, M.K., Dubach, J.M., Zhang, N., Lim, E., Francis, K.P., and Clark, H.A., , 2010, 82 (9), pp 3707–3713
- [34] Healthymagination, *High Tech Contact Lenses Monitor Blood Sugar*, Newsome M. 2010 Nov. www.healthymagination.com/blog/high-tech-contact-lenses-monitor-blood-sugar
- [35] Polymerized crystalline colloidal array (PCCA) chemical sensing materials for use in high ionic strength solutions, US7600378, <http://ip.com/patent/US7600378>
- [36] Polymerized crystalline colloidal array chemical sensing materials for use in high ionic strength solutions, US 2002/0164823 A1 <http://ip.com/patapp/US20020164823>
- [37] Biosensor electrode excitation circuit, EP0505504, <http://worldwide.espacenet.com>
- [38] Biosensing meter with fail/safe procedures to prevent erroneous indications, EP0702788, <http://worldwide.espacenet.com>
- [39] Biosensing meter which detects proper electrode engagement and distinguishes sample and check strips, EP0702789, <http://worldwide.espacenet.com>

- [40] Biosensing meter with pluggable memory key, EP0746762, <http://worldwide.espacenet.com>
- [41] Biosensing meter with fail/safe procedures to prevent erroneous indications, CA2175501, <http://www.cipo.ic.gc.ca/>
- [42] Scientific American Magazine, Putting Diabetes on Autopilot, *New devices may spare patients from monitoring their blood glucose*, By Elizabeth Svoboda | October 7, 2011.
- [43] Purdue University News, *Nano-tetherball biosensor precisely detects glucose*, January 22, 2009, <http://news.uns.purdue.edu/images/+2009/nanocube.jpg>
- [44] Transcutaneous Sensing, http://biomed.brown.edu/Courses/BI108/BI108_2003_Groups/Diabetes_Technology/glucosesensing.htm
- [45] Nanosensors for in-vivo analysis of single cells, Tuan Vo Dinh, Brian Cullum, Guy Griffin, Advanced Biomedical Science and Technology Group, Oak Ridge National Laboratory, http://www.ornl.gov/sci/biosensors/nanosensors_1600.pdf
- [46] Price CP. Clinical diagnostics-just what the doctor ordered? Progress since the 1800s. *J Int Fed Clin Chem*1990; 2: 238–45.
- [47] Burrin JM, Alberti KGMM. What is blood glucose: can it be measured? *Diabet Med* 1990;7: 199–206.
- [48] Clugston M. and Fleming R. (2000). *Advanced Chemistry* (1st ed.). Oxford: Oxford Publishing. ctp. 108

- [49] Himsworth (1936). "Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types". *Lancet* i: 127–130
- [50] Arthur C. Guyton M.D, John E. Hall Ph.D: Медицинска физиологија, IX издање („Савремена администрација“ Београд, 1999.)
- [51] A.P. Thorne, Spectrophysics, Chapman and Hall, New York, 1988.
- [52] The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
- [53] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 35). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837–53.
- [54] Batki AD, Thorpe GH. Glucose monitoring systems. In: John WG. IFCCSeries, Excerpta Medica Publications, 2002; 41–54.
- [55] Williams, L., Adams, W., Nanotechnology demystified, McGraw-Hill Company, 2007.
- [56] Dušan Kojić, doktorska disertacija, *Karakterizacija strukturalnih, mehaničkih, električnih i magnetnih osobina kože pomoću optičkog i nanoprobe mikroskopa*, Mašinski fakultet u Beogradu, 2010
- [57] D. Stamenković ; D. Kojić ; L. Matija ; Z. Miljković ; B. Babić „*Physical Properties of Contact Lenses Characterized by Scanning Probe Microscopy and*

Optomagnetic Fingerprint“ International Journal of Modern Physics B, Vol. 24, Nos. 6 & 7 , 825-834, World Scientific Publishing Company, ISSN 0217-9792, 2010

- [58] D. A. Skoog, J. J. Leary, Principles of Instrumental Analysis, 4th Ed., Saunders College Publishing, 1992.
- [59] A. Đorđević, G. Bogdanović, S. Dobrić, Fullerenes in biomedicine, J. BUON 11 □ 2006 □ 391–404.
- [60] R. Injac, N. Radić, B. Govedarica, A. Đorđević, B. Strukelj, Bioapplication and activity of fulleranol C₆₀(OH)₂₄, African J. Biotechnol. 25 (2008) 4940–4050.
- [61] H. Yamavaki, N. Iwai, Cytotoxicity of water-soluble fullerene in vascula endothelial cells, Am. J. Physiol. Cell Physiol. 290 □2006 □ 1495–1502.
- [62] T. Xia, M. Kovichich, J. Brant, M. Hotze, J. Sempf, T. Oberley, C. Sioutas, J.I. Yeh, M.R. Wiesner, A.E. Nel, Comparison of the abilities of ambient and manufactured nanoparticles to induce cellular toxicity according to an oxidative stress paradigm, Nano Lett. 6 □2006 □ 1794–1807.
- [63] C. Beck, L. Härtl, Fullerenes as new colloidal model systems, Prog. Colloid Polym. Sci. 117 □2001 □ 126–130.
- [64] Gustavson, J., et al., "Insulin-stimulated glucose uptake involves the transition of glucose transporters to a caveolae-rich fraction within the plasma cell membrane: implications for type II diabetes", Mol. Med. 2(3):367-372 (May 1996)
- [65] <http://sr.wikipedia.org/sr/Ateroskleroza>, pristupljeno 18.02.2013.godine.

- [66] <http://www.diabeta.net/sta-je-secerna-bolest/uzroci-nastajanja>, pristupljeno 18.02.2013.godine.
- [67] Miranda T. Schram, Ronald M.A Henry, Rob A.J.M van Dijk, Piet J. Kostense, Jacqueline M. Dekker, Giel Nijpels, Robert J. Heine, Lex M. Bouter, Nico Westerhof, Coen D.A. Stehouwer; Scientific Contributions, Increased Central Artery Stiffness in Impaired Glucose Metabolism and Type 2 Diabetes, <http://hyper.ahajournals.org/content/43/2/176.full>
- [68] Enam Khalil, Kosmas Kretsos, Gerald B. Kasting ; Glucose Partition Coefficient and Diffusivity in the Lower Skin Layers, Pharmaceutical Research, June 2006, Volume 23, Issue 6, pp 1227-1234
- [69] <http://www.rgf.rs/predmet/RO/V%20semestar/Fizicka%20i%20koloidna%20hemija/Predavanja/FIKHPredavanje4.pdf>
- [70] Prof. Dr Slobodanka Pajević, Optičke metode analize, <http://www2.dbc.pmf.uns.ac.rs/PDF/metode/04%20%20Fotoelektricna%20fotometrija.ppt>
- [71] http://en.wikipedia.org/wiki/Electromagnetic_spectrum
- [72] [http://www.ffh.bg.ac.rs/OKFH/download/IIpredIIsem-09.ppt#317,38,Slide 38](http://www.ffh.bg.ac.rs/OKFH/download/IIpredIIsem-09.ppt#317,38,Slide%2038)
- [73] Handbook of Optical Sensing of Glucose in Biological Fluids and Tissues, Edited by Valery V . Tuchin , Taylor & Francis 2008, Pages 487–526, Print ISBN: 978-1-58488-974-8,eBook ISBN: 978-1-58488-975-5, DOI: 10.1201/9781584889755.ch16
- [74] http://www.oculus-hospital.com/sr/index.php?str=vase_oko_anatomija_o

- [75] <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/vision/eyescal.html>
- [76] Stefan Bockle and Luigi Rovati, University of Brescia, Brescia, Italy; Rafat R. Ansari Glerm Research Center, Cleveland, Ohio, Polarimetric Glucose Sensing Using Brewster Reflection off of Eye Lens, NASA/TM--2002-211354, http://microgravity.grc.nasa.gov/Advanced/HumanResearch/grcbio/documents/Glucose_%20SPIE%202002.pdf
- [77] Handbook of Optical Sensing of Glucose in Biological Fluids and Tissues, Edited by Valery V . Tuchin , Taylor & Francis 2008, Pages 487–526, Print ISBN: 978-1-58488-974-8, eBook ISBN: 978-1-58488-975-5, DOI: 10.1201/9781584889755.ch16
- [78] Berman ER. Biochemistry of the Eye. New York: Plenum Press; 1991.

ПРИЛОЗИ

ПРИЛОГ 1

Мимоза - критеријум ST „Nano“ [10]

The screenshot displays the MIMOSA software interface. The main window is titled "MIMOSA" and contains several panes:

- Criteria:** A list of search criteria with descriptions. The "ST" criterion (Serbian title) is selected.
- Expert mask:** A text input field containing the query "ST = 'NANO'". Below it are buttons for "Submit query", "View mode", and "Save/Load".
- Index:** A table showing the number of occurrences and the index for the ST criteria. The results are as follows:

Nb Occur...	Index for the ST criteria
6	NANO
2	NANOCHESTICAMA
2	NANOKAPLJICE
1	NANOKOMPOZITNIH
1	NANOKOMPOZITNOG
1	NANOPARTIKULARNA
3	NANOSA
1	NANOSACH
- History:** A table with columns for Key, Result, Database, Query, and Parsed Query, currently empty.

The Windows taskbar at the bottom shows the system tray with the time 11:24 and the language set to SR. The taskbar includes icons for "start", "ДОКТОРАТ", "DRAFT 1 odredjivanj...", and "MIMOSA".

ПРИЛОГ 2

Мимоза - критеријум РА „Немофарм“ и ЕТ“nanodrops“ [10]

The screenshot displays the MIMOSA software interface with the following components:

- Criteria:** A list of search criteria including PN (Publication number), DP (Publication date), KI (Document kind), AN (Application number), AD (Application date), NP (Priority number), PD (Priority date), PCTP (PCT publication number), PCTPD (PCT publication date), PCTA (PCT application number), PCTAD (PCT application date), IC (All classification), MC (Main classification), INV (Inventor), PA (Applicant), PE (Patentee), RP (Agent), ST (Serbian title), ET (English title), ABS (Serbian abstract), ABE (Abstract in English), and PRESENCE (Available data).
- Expert mask:** A text input field containing the query: `PA = "HEMOPARM" AND ET = "NANODROPS"`. Below the field are buttons for "Submit query", "View mode", and "Save/Load". A status bar indicates "1 doc(s) found".
- Index:** A table showing the number of occurrences and the index for the ET criteria.

Nb Occur...	Index for the ET criteria
2	NANO
2	NANODROPS
1	NANOPARTICULATE
1	NANOSHENIE
1	NANOSTRUCTURE
1	NAPA,IA
1	NAPA,IAN
1	NAPETOSTI
1	NAPHTALENYL
- History:** A table showing the search history with columns for Key, Result, Database, Query, and Parsed Query.

Key	Result	Database	Query	Parsed Query
\$5	1	MIRS1976-2011	PA = "HEMOPARM" AND ET = "NAN...	(PA = "HEMOPARM") AND (ET = "NANODROPS")
\$4	22	MIRS1976-2011	PA = "HEMOPARM"	PA = "HEMOPARM"
\$3	2	MIRS1976-2011	ET = "NANODROPS"	ET = "NANODROPS"
\$2	1	MIRS1976-2011	ET = "NANOPARTICULATE"	ET = "NANOPARTICULATE"
\$1	2	MIRS1976-2011	ET = "NANO"	ET = "NANO"

ПРИЛОГ 3

МКП – критеријум, В82-Нанотехнологија[10]

2010.01

Verzija: 2010.01
Aktuelan simbol: B82

Idi na Stampa

A B C D E F G H

Jez. En. Sr.

Prikaz putanja
kompletan
hijerarhijski

Standardna da ne sekv.

Prikaži izbrisano

MKP	Opcije	Pomoć
Mokri postupci		
Opšte operacije	B03B	
flotacija, diferencijalno taloženje	B03D	
prosejavanje	B07B	
Kombinacija suvi postupci - mokri postupci	B03B	
Uređaji		
Suvi postupak		
rasuti materijali	B07B	
pojedinačno sortiranje	B07C	
rešetanje, prosejavanje, korišćenje gasnog strujanja pomoću pneumatskih stolova ili sita	B07B	
magnetnim ili elektrostatičnim dejstvom korišćenjem centrifugalne sile	B03B	
pomoću centrifuge ili vrtložnih separatora	B07B	
Mokri postupci	B04B, B04C	
Opšte operacije	B03B	
flotacija, diferencijalno taloženje	B03D	
prosejavanje	B07B	
Kombinacija suvi postupci - mokri postupci	B03B	

MIKRO-STRUKTURNA TEHNOLOGIJA: NANO-TEHNOLOGIJA

B82 NANO-TEHNOLOGIJA [7]

B82B NANO-STRUKTURE; NJIHOVA PROIZVODNJA ILI OBRADA [7]

Napomena(e)

- Ova potklasa ne obuhvata hemijske ili biološke strukture kao takve, koje su predviđene na drugom mestu, npr. u klasama C08 ili C12. [7]
- U ovoj potklasi sledeći izrazi su korišćeni sa navedenim značenjem: [7]
"Nano-struktura" označava atomski precizan raspored materije koja ima posebno oblikovanu konfiguraciju koja uključuje najmanje jedan suštinski integralni element koji: [7]
 - je formiran samo od jednog atoma, molekula ili krajnje ograničene kolekcije atoma ili molekula, koja u odelni ne može da se otkrije pomoću optičkog mikroskopa; i [7]
 - je formiran posebno obrađenim atomima ili molekulima kao odvojenim jedinicama u toku njihove proizvodnje. [7]
- Nano-strukture koje imaju specijalizovane karakteristike direktno vezane za njihovu veličinu, definisane u Napomeni (2), klasifikuju se u ovu potklasu prema metodi proizvodnje. Međutim, ove strukture se klasifikuju takođe na odgovarajuće mesto prema njihovim strukturnim ili funkcionalnim karakteristikama, ako su takve karakteristike od interesa. [7]

ПРИЛОГ 4

Espacenet- Smart Search критеријум претраживања [10]

The screenshot displays the Espacenet website in a Windows Internet Explorer browser window. The address bar shows the URL <http://worldwide.espacenet.com/>. The page features the Espacenet logo and navigation options in German, English, and French. A 'Smart search' section is prominent, with a search input field containing 'Siemens EP 2007' and a 'Search' button. A 'Maintenance news' section on the left contains a notice about a scheduled outage on Sunday, October 30th at 02:00 CET. The main content area includes a welcome message for the new look of Espacenet, detailing the transition to version 5 and providing contact information for user feedback.

Internet 75%

start NATAŠASVE 2 Microsoft ... Наука – Внк... espacenet - ... untitled - Paint SR 12:32

ПРИЛОГ 5

Espacenet - Напредно претраживање[10]

The screenshot shows the Espacenet Advanced search page in Internet Explorer. The browser's address bar displays the URL: `http://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP`. The page header includes the Espacenet logo and navigation links for German, English, and French. The main content area is titled "Advanced search" and is divided into two sections:

- 1. Database:** A dropdown menu is set to "Worldwide - full collection of published patent applications from 80+ countries".
- 2. Search terms:** A form with the following fields:
 - Keyword(s) in title: `plastic and bicycle`
 - Keyword(s) in title or abstract: `hair`
 - Publication number: `WO2008014520`
 - Application number: `DE19971031696`
 - Priority number: `WO1995US15925`
 - Publication date: `yyyymmdd`
 - Applicant(s): `Institut Pasteur`

The left sidebar contains a "Quick help" section with various search-related questions and a "Related links" section.

ПРИЛОГ 6

Патент - US 4,343,993 Scanning tunneling microscope [13]

The screenshot displays the Espacenet website interface in Internet Explorer. The browser's address bar shows the URL: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=4343993&C=&FT=E&locale=en_EP. The page title is "Espacenet - Bibliographic data".

Bibliographic data: US4343993 (A) — 1982-08-10

★ In my patents list EP Register Report data error Print

Scanning tunneling microscope

Page bookmark: [US4343993 \(A\) - Scanning tunneling microscope](#)

Inventor(s): BINNIG GERD; ROHRER HEINRICH ±

Applicant(s): IBM ±

Classification: - international: [G01B7/34](#); [G01N23/00](#); [G01N27/00](#); [G01N27/62](#); [G01Q30/04](#); [G01Q30/16](#); [G01Q30/18](#); [G01Q30/20](#); [G01Q60/10](#); [G01Q60/16](#); [H01J37/28](#); [H01L41/09](#); [G01Q10/00](#); (IPC-1-7): [G01N23/00](#)
- European: [B82Y15/00](#); [G01Q30/16](#); [G01Q60/10](#); [G01Q60/16](#); [H01J37/28](#)

Application number: US19800186923 19800912

Priority number(s): CH19790008486 19790920

Also published as: [EP0027517 \(A1\)](#) [EP0027517 \(B1\)](#) [CH643397 \(A5\)](#)

Abstract of US4343993 (A)

Translate this text into [patenttranslate](#) powered by EPO and Google

The vacuum tunnel effect is utilized to form a scanning tunneling microscope. In an ultra-high vacuum at cryogenic temperature, a fine tip is raster scanned across the surface of conductive materials to determine their structure.

The Windows taskbar at the bottom shows the Start button, several open applications including "ДОКТОРАТ", "DRAFT 1 одре...", "ПРИЛОГ 1.до...", "MIMOSA", and "Espacenet - Bi...", along with the system clock showing 11:47.

ПРИЛОГ 7

Transmitting tip for scanning tunneling microscopy system [10]

espacenet - Bibliographic data - Windows Internet Explorer

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=2&adjacent=true&jocale=en_EP&FT

File Edit View Favorites Tools Help

espacenet - Bibliographic data

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Espacenet
Patent search

Deutsch English Français
Contact
Change country

About Espacenet Other EPO online services

Search Result list My patents list (0) Query history Settings Help

Search → Results page 1 → US6049078 (A)

Bibliographic data: US 6049078 (A)

★ In my patents list Previous 3 / 32 Next Report data error Print

Transmitting tip for scanning tunneling microscopy system

Page bookmark US 6049078 (A) - Transmitting tip for scanning tunneling microscopy system

Publication date: 2000-04-11

Inventor(s): MCCLELLAND GARY MILES [US]

Applicant(s): IBM [US]

Classification: - international: G01Q60/12, G01Q60/16, G01Q70/10, H01J37/073, H01J37/252, (IPC1-7): H01J37/252
- European: B82Y15/00, G01Q60/18

Application number: US19970980038 19971205

Priority number(s): US19970980038 19971205

View INPADOC patent family
View list of citing documents

Cited documents: → US4823004 (A) → US5278408 (A) → View all

Abstract of US 6049078 (A)
Translate this text

ELECTRON ANALYZER/ DETECTOR

Done

start

докторат

untitled - Paint

espacenet - Biblio... SR

11:36

ПРИЛОГ 8

US патентна пријава „Environment Sensitive Display Tags“ [10]

espacenet - Bibliographic data - Windows Internet Explorer

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?FT=D&date=20110512&DB=EPODOC&locale=en_EP8

File Edit View Favorites Tools Help

espacenet - Home page Internet home@nking Ban... Suggested Sites Free Hotmail Get More Add-ons Google %3Fid%3D%26tags%3D...

espacenet - Bibliographic data

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Espacenet
Patent search

Deutsch English Français
Contact
Change country

About Espacenet Other EPO online services

Search Result list My patents list (0) Query history Settings Help

Search → Results → US2011109538 (A1)

US 2011109538 (A1)

Bibliographic data

Description
Claims
Mosaics
Original document
INPADOC legal status

Quick help

- What does A1, A2, A3 and B stand for after a publication number?
- What happens if I click on "In my patents list"?
- What happens if I click on the "Register" button?
- Why are some sidebar options deactivated for certain documents?

Bibliographic data: US 2011109538 (A1)

★ In my patents list → Report data error Print

ENVIRONMENT SENSITIVE DISPLAY TAGS

Page bookmark [US 2011109538 \(A1\) - ENVIRONMENT SENSITIVE DISPLAY TAGS](#)

Publication date: 2011-05-12

Inventor(s): KERR DUNCAN [US]; KING NICHOLAS [US]; VICTOR B MICHAEL [US] ±

Applicant(s): APPLE INC [US] ±

Classification:
- international: G06F3/048; G06T1/00; G09G5/00
- European:

Application number: US20090615725 20091110

Priority number(s): US20090615725 20091110

Internet 100%

start докторат ЗНАЧАЈ ПАТЕНТНОГ... 6 Internet Explorer SR 13:48

ПРИЛОГ 9

CEMENT PRODUCTS AND METHODS OF MAKING AND USING THE SAME
US2009/0270527 [10]

espacenet - Original document - Windows Internet Explorer

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2009270527A1&KC=A1&FT=

File Edit View Favorites Tools Help

patents list?
→ What happens if I click on the "Register" button?
→ How can I maximise the page view?
→ How can I download a document?

United States
Patent Application Publication (10) **Pub. No.: US 2009/0270527 A1**
Lin et al. (43) **Pub. Date: Oct. 29, 2009**

US 20090270527A1

(54) **CEMENT PRODUCTS AND METHODS OF MAKING AND USING THE SAME**

(75) **Inventors:** **Juchui Ray Lin**, Bedford, MA (US); **Edward S. Ahn**, Dover, MA (US)

Correspondence Address:
LEYDIG VOIT & MAYER, LTD
TWO PRUDENTIAL PLAZA, SUITE 4900, 180
NORTH STETSON AVENUE
CHICAGO, IL 60601-6731 (US)

(73) **Assignee:** **Angstrom Medica**, Woburn, MA (US)

(21) **Appl. No.:** **12/200,918**

(22) **Filed:** **Aug. 28, 2008**

Related U.S. Application Data

(60) **Provisional application No. 60/968,462, filed on Aug. 28, 2007.**

Publication Classification

(51) **Int. Cl.** **A61L 24/04** (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** **523/116**

(57) **ABSTRACT**

Disclosed are cement products, methods of forming cement using the cement product, and methods of using the cement product in orthopedic and dental applications. Generally, the disclosed cement product includes a first component and a second component. The first component comprises a polymerizable resin comprising ethylenic unsaturated double bond, a suitable glycidyl group and/or a suitable isocyanate group. The second component includes a compound comprising more than one type of amine selected from the group consisting of primary amines, secondary amines, tertiary amines and quaternary amines. Alternatively, the second component includes a compound comprising a suitable mercapto (SH-) group, a hindered amine or a dimethylthiolenediamine (DMTDA). Optionally, the cement product includes a filler and/or a bioactive component to promote bone formation.

Done

Internet 100%

start Seedling Enterpris... Google Translate ... For Research | In... espacenet - Origi... SR 10:25

ПРИЛОГ 10

Nano-Tex - US2003/0104134 [10]

espacenet - Original document - Windows Internet Explorer

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2003104134A1&KC=A1&FT=

File Edit View Favorites Tools Help

espacenet - Original document

patents list?
→ What happens if I click on the "Register" button?
→ How can I maximise the page view?
→ How can I download a document?

United States
Patent Application Publication
Linford et al.

US 20030104134A1

(10) **Pub. No.: US 2003/0104134 A1**
(43) **Pub. Date: Jun. 5, 2003**

(54) **WATER-REPELLENT AND SOIL-RESISTANT FINISH FOR TEXTILES**

(75) Inventors: **Matthew L. Linford**, Orem, UT (US);
David S. Soane, Piedmont, CA (US);
Davis A. Offord, Castro Valley, CA (US)

Correspondence Address:
JACQUELINE S LARSON
P O BOX 2426
SANTA CLARA, CA 95055-2426 (US)

(73) Assignee: **Nano-Tex, LLC**

(21) Appl. No.: **10/299,512**

(22) Filed: **Nov. 18, 2002**

Related U.S. Application Data

(60) Division of application No. 10/093,174, filed on Mar. 6, 2002, which is a continuation-in-part of application No. PCT/US00/24691, filed on Sep. 8, 2000.

(60) Provisional application No. 60/153,393, filed on Sep. 10, 1999. Provisional application No. 60/176,949, filed on Jan. 18, 2000.

Publication Classification

(51) **Int. Cl.7** **B05D 3/02; B05D 1/18**
(52) **U.S. Cl.** **427/385.5; 427/430.1**

(57) **ABSTRACT**

The present invention is directed to polymeric treatment preparations for textiles and other fibrous substrates that impart water and oil repellency to fibers, yarns, textiles, or other fibrous substrates. More particularly, this invention comprises an aqueous solution, emulsion or suspension of (a) a fluorinated polymer that contains reactive groups that can complex with metal atoms that have a formal charge of 2 or greater, and (b) one or more metal atoms that have a formal charge of 2 or greater. The invention is further directed to the process for treating fibrous substrates with textile preparations in one step that provide water/soil repellency that is durable to repeated cleanings and to abrasion. This invention is further directed to the yarns, fibers, fabrics, textiles, webs, finished goods, or nonwovens (encompassed herein under the terms "textiles" and "fibrous substrates") treated with the textile-reactive water- and soil-resistant preparation of the invention. Such fibrous substrates exhibit a greatly improved, durable water and soil repellency or resistance, even after multiple launderings.

Internet 100%

start Internet Explorer ДОКТОРАТ ЗНАЧАЈ ПАТЕНТН... nano.jpg - Paint SR 11:05

ПРИЛОГ 11

Metal-containing materials, compositions and methods

Smith & Nephew, EP1575552 [10]

The screenshot shows a Windows Internet Explorer browser window displaying the European Patent Register website. The address bar shows the URL: <https://register.epo.org/espacenet/application?number=EP03781362&tab=main>. The page title is "European Patent Register".

The main content area displays information for the patent application EP1575552. The title of the patent is "EP1575552 - METAL-CONTAINING MATERIALS, COMPOSITIONS AND METHODS". The status is "Request for examination was made" and the database was last updated on 06.06.2011. The most recent event is dated 22.04.2011 and is a "Supplementary search report" published.

The applicant(s) is "Smith & Nephew (Overseas) Limited", located at 15 Adam Street London WC2N 6LA / GB. The inventor(s) are "01 / BURRELL, Robert, E." (52055 Range Road 221 Sherwood Park, Alberta T8E 1C6 / CA) and "02 / WRIGHT, John, B.".

The left sidebar contains a navigation menu with the following items:

- About this file
- Legal status
- Event history
- Citations
- Patent family
- All documents

Below the navigation menu is a "Quick help" section with several links:

- What happens if I click on the "XML" or "ST36" buttons?
- What kind of information can be found if I click on the "Show history" button?
- What kind of information can be found under "Status"?
- What do the digits in square brackets refer to?
- What does N/P stand for?
- Why are the publication dates of...

ПРИЛОГ 12

Espacenet - Критеријум подносилац BASF, апстракт/наслов „нано“ [10]

The screenshot shows the Espacenet patent search results page. The search criteria are: nano in the title or abstract AND BASF as the applicant. The results are sorted by upload date in descending order. The top four results are:

Result #	Title	Inventor	Applicant	IPC Class	Publication Info	Priority Date
1.	Potassium cesium tungsten bronze particles	MAMAK MARC ANDREW [US] LEHMANN URS [CH] (+2)	BASF SE [DE]	C01G41/00 C08C1/00 (+2)	C01G41/00 C08K3/22 C08D11/00	TW201107244 (A) 2011-03-01 2009-07-07
2.	METHOD FOR PRODUCING TWO-DIMENSIONAL SANDWICH NANO-MATERIALS ON THE BASIS OF GRAPHENE	IVANOVICI SORIN [DE] YANG SHUBIN [DE] (+2)	BASF SE [DE] MAX PLANCK GESELLSCHAFT [DE] (+4)	C01B31/04	WO2011131722 (A1) 2011-10-27	2010-04-22
3.	PROCESS FOR PRODUCING NANO- AND MESOFIBERS BY ELECTROSPINNING COLLOIDAL DISPERSIONS COMPRISING AT LEAST ONE ESSENTIALLY WATER-INSOLUBLE POLYMER	VENKATESH RAJAN [DE] KLIMOV EVGUENI [DE]	BASF SE [DE]	D01D5/00E2D2 D01D5/38 (+1)	B29C35/08 D01D1/00 D01D10/02	US2011148004 (A1) 2011-06-23 2007-12-11
4.	STABILIZER COMPOSITION FOR FILLED POLYMERS AND NANOCOMPOSITES					

NANO STRUCTURED UV ABSORBERS

US2011/0015297 [10]

NANO STRUCTURED UV ABSORBERS - Google Patents - Windows Internet Explorer

http://www.google.com/patents?id=DwLxAAAABEA&printsec=abstract&zoom=4#v=onepage&q&f=false

NANO STRUCTURED UV ABSORBERS Mara Destro et al

Search Patents Advanced Patent Search

US 20110015297A1

United States
Patent Application Publication (10) Pub. No.: **US 2011/0015297 A1**
 Destro et al. (43) Pub. Date: **Jan. 20, 2011**

(54) **NANO STRUCTURED UV ABSORBERS** (30) **Foreign Application Priority Data**
 Dec. 21, 2007 (EP) 07150289.2

(75) **Inventors:** **Mara Destro**, Bologna (IT); **Samanta Cimolin**, Ponte Di Piave (Treviso) (IT); **Cesare Lorenzetti**, Grottanare (IT); **Dario Lazzari**, Bologna (IT)

(51) **Int. Cl.**
C08K 5/492 (2006.01)
C08K 5/17 (2006.01)
F21F 9/06 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** **523/100**; 252/588; 977/773

(57) **ABSTRACT**
 The present invention relates to an UV absorbing polymer composition comprising effective amounts of (a1) a nanoparticulate oxide selected from oxides of the groups 4 and 12 of the periodic table, wherein the oxide is doped with In, Ga and/or Al, and (b1) a UV stabilizing/absorbing substance comprising a sterically hindered amine and/or a polymeric hydroxyphenyl-triazine; or (a2) a nanoparticulate oxide selected from oxides of the groups 4 and 12, and (b2) a UV light stabilizing substance comprising a Nitrogen-substituted sterically hindered amine. Furthermore, the present invention relates to a polymer comprising said composition and the use of said composition as a UV absorber in polymers, particularly in agricultural films or packaging films. Finally, the present invention relates to a process for producing doped nanoparticulate metal oxides.

Application number: 12/747,194
 Publication number: US 2011/0015297 A1
 Filing date: Dec 12, 2008

Correspondence Address:
BASF Corporation
 Patent Department
 500 White Plains Road, P.O. Box 2005
 Tarrytown, NY 10591 (US)

(73) **Assignee:** **BASF SE**, Tarrytown, NY (US)

(21) **Appl. No.:** **12/747,194**

(22) **PCT Filed:** **Dec. 12, 2008**

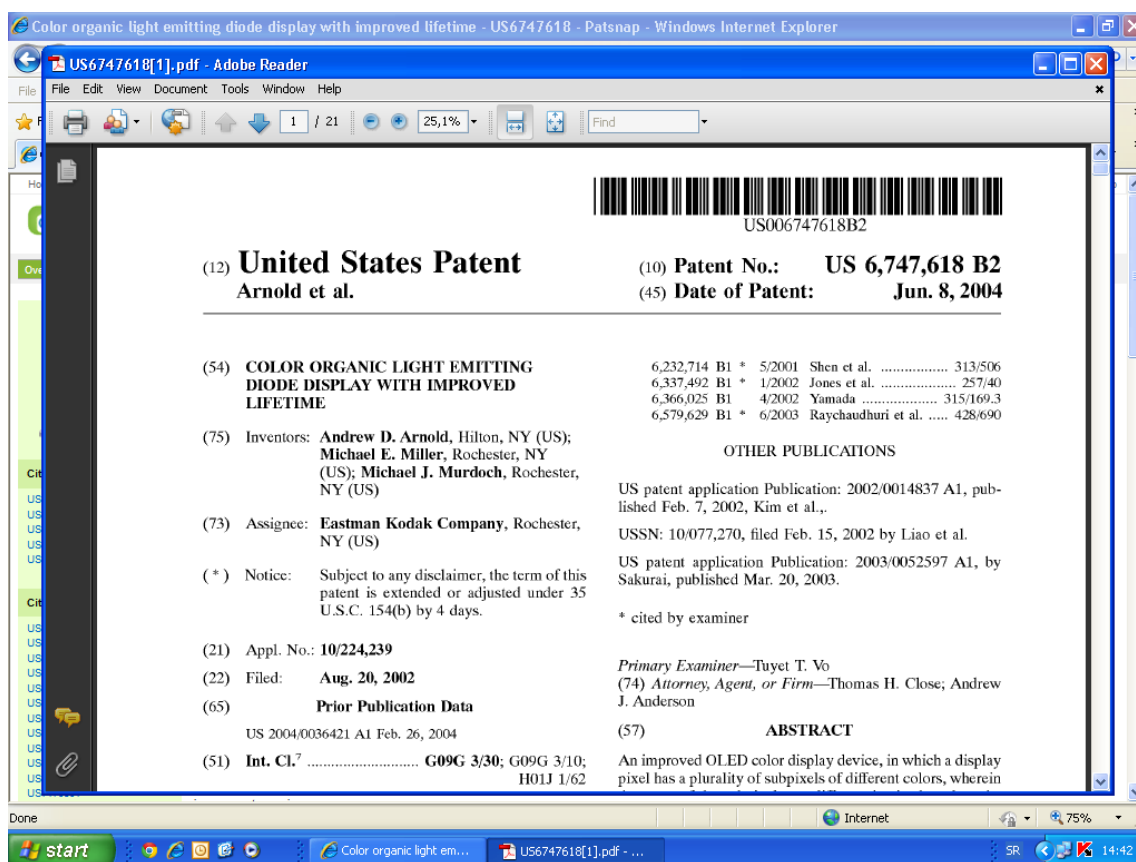
(86) **PCT No.:** **PCT/EP2008/067366**
 § 371 (c)(1), (2), (4) Date: **Sep. 15, 2010**

Unknown Zone (Mixed) 75%

ПРИЛОГ 14

Kodak ,US 6,747,618

Color organic light emitting diode display with improved lifetime [16]



ПРИЛОГ 15

US 6,050,509

Method of manufacturing polymer-grade clay for use in nanocomposites [17]

Method of manufacturing polymer-grade clay for use in nanocomposites - US 6050509 - IP.com - Windows Internet Explorer

http://ip.com/patent/US6050509

Page 1 Page 2 Page 3 Page 4 Page 5 Page 6 Page 7 Page 8

--- Page 1 ---

United States Patent [19] Patent Number: **6,050,509**
Clary et al. [45] Date of Patent: **Apr. 18, 2000**

[54] **METHOD OF MANUFACTURING POLYMER-GRADE CLAY FOR USE IN NANOCOMPOSITES**

[75] Inventors: **Mark Clary, Tapsch, James Edwards, Aberdeen, both of Miss.; Semson J. Tadjarsky, Lincolnwood, Ill.; Gary W. Beall, Mchenry, Ill.; Don D. Eisenhour, Grayslake, Ill.**

[73] Assignee: **AMCOL International Corporation, Arlington Heights, Ill.**

[21] Appl. No.: **09/040,639**

[22] Filed: **Mar. 18, 1998**

[51] Int. Cl. **B02C 23/08**

[52] U.S. Cl. **241/21; 241/24.11; 241/24.23; 241/27**

[58] Field of Search **241/15, 21, 24.1, 241/24.11, 24.12, 24.23, 27, 29**

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

2,035,546	3/1936	Hamilton	167/24
3,252,757	5/1966	Gunnquist	23/111
3,419,460	12/1968	Use	161/162
3,419,517	12/1968	Hedrick et al.	26/837
3,515,626	6/1970	Duffield	161/162
3,572,500	3/1971	Kozulobrits	241/16 X
3,599,879	8/1971	Clark	241/4
3,773,708	11/1973	Takahashi et al.	260/44 R
3,795,650	3/1974	Burns	260/33.4 R
3,844,978	10/1974	Hickson	252/455 R

(List continued on next page.)

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0 205 281 A3	12/1986	European Pat. Off.	
0 338 653 A1	10/1989	European Pat. Off.	
0 358 415 A1	3/1990	European Pat. Off.	
0 479 031 A1	4/1992	European Pat. Off.	
0 438 043 A1	6/1993	European Pat. Off.	

OTHER PUBLICATIONS

C. W. Francis, "Adsorption of Polyvinylpyrrolidone on reference Clay Minerals", Soil Science, vol. 115, No. 1, 1973, pp. 40-54.

(List continued on next page.)

ABSTRACT

A clay purification process, for removing impurities recovered with the clay, particularly a montmorillonite clay, includes the steps of separating the clay from rocks and other large non-clay impurities; dispersing the clay and smaller impurities in water, preferably at a concentration of at least about 4% by weight clay, based on the total weight of clay and water, more preferably about 6-10% by weight clay in water, to provide a clay slurry; passing the clay slurry through a series of hydrocyclones to remove the larger particles (impurities) while retaining clay particles having a size of about 100 microns or less, particularly about 80 microns or less; ion exchanging the clay to remove at least about 95% of the interlayer, multivalent (e.g., divalent and trivalent) cations in an ion exchange column, wherein the multivalent ions are replaced by monovalent cations, such as sodium, lithium and/or hydrogen; and then centrifuging the clay to remove a majority of the particles having a size in the range of about 0.5 μ m to about 100 μ m.

44 Claims, 16 Drawing Sheets

Done

Internet 75%

start докторат Konacna- ЗНАЧАЈ... Method of manufa... espacenet - Advan... SR 11:28

US6232389

Barrier coating of an elastomer and a dispersed layered filler in a liquid carrier and coated articles [17]

Barrier coating of an elastomer and ... - Google Patents - Windows Internet Explorer

6232389_Barrier_coating_of_an_elastomer[1].pdf - Adobe Reader

File Edit View Document Tools Window Help

1 / 28 105% Find

US006232389B1

(12) **United States Patent**
Feeney et al.

(10) **Patent No.:** US 6,232,389 B1
(45) **Date of Patent:** *May 15, 2001

(54) **BARRIER COATING OF AN ELASTOMER AND A DISPERSED LAYERED FILLER IN A LIQUID CARRIER AND COATED ARTICLES**

(75) **Inventors:** **Carrie A. Feeney**, Bridgewater, NJ (US); **Michele Farrell**, Bethlehem, PA (US); **Klaus Tannert**, Nordrhein-Westfalen (DE); **Harris A. Goldberg**, Edison; **Mengshi Lu**, North Plainfield, both of NJ (US); **Michael D. Grah**; **William G. Steiner**, both of Simpsonville, SC (US); **Paul B. Winston**, Greer, SC (US)

(73) **Assignees:** **InMat, LLC**, Summit, NJ (US); **Michelin Recherche et Technique S.A.** (CH)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.
This patent is subject to a terminal disclaimer.

4,425,465	1/1984	Padget et al.	524/450
4,427,452	1/1984	Jeffs	106/308
4,431,755	2/1984	Weber et al.	523/203
4,466,831	8/1984	Murphey	106/74
4,466,832	8/1984	Yoshimura et al.	106/74
4,472,538	9/1984	Kamigaito et al.	523/202
4,480,005	10/1984	Brownscombe	428/336
4,501,843	2/1985	Needham	524/445
4,503,158	3/1985	Richard	501/27
4,528,235	7/1985	Sacks et al.	428/220

(List continued on next page.)

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

459472	12/1991	(EP)	.
463740	1/1992	(EP)	.
518647	12/1992	(EP)	.
761739	3/1997	(EP)	.
2123034	1/1984	(GB)	.
WO 92/01575	2/1992	(WO)	.
WO 92/20538	11/1992	(WO)	.
WO 92/04177	3/1993	(WO)	.
WO 93/04118	3/1993	(WO)	.
WO 93/11190	6/1993	(WO)	.
WO 94/22680	10/1994	(WO)	.
WO 97/00910	1/1997	(WO)	.
WO 97/47678	12/1997	(WO)	.

Done Internet 75%

start докторат Microsoft... Barrier coati... espacenet - ... 6232389_Ba... SR 11:40

ПРИЛОГ 17

Catalytic multi-stage process for hydroconversion and refining hydrocarbon feeds [10]

US6190542

espacenet - Bibliographic data - Windows Internet Explorer

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&adjacent=true&locale=en_EP&FT

File Edit View Favorites Tools Help

espacenet - Home page Internet home@nking Ban... Suggested Sites Free Hotmail Upgrade Your Browser Google

espacenet - Bibliographic data

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Espacenet
Patent search

Deutsch English Français
Contact
Change country

About Espacenet Other EPO online services

Search Result list My patents list (0) Query history Settings Help

Search → Results → US6190542 (B1)

US 6190542 (B1)
Bibliographic data
Description
Claims
Mosaics
Original document
INPADOC legal status

Quick help

- What does A1, A2, A3 and B stand for after a publication number?
- What happens if I click on "In my patents list"?
- What happens if I click on the "Register" button?
- Why are some sidebar options deactivated for certain documents?
- How can I bookmark this page?
- Why does a list of documents with the heading "Also published as" sometimes appear, and what are these documents?
- What is a cited document?
- What are citing documents?
- What information will I find if I click on the link "View all"?
- Why do I sometimes find the abstract of a corresponding

Bibliographic data: US 6190542 (B1)

★ In my patents list → Report data error Print

Catalytic multi-stage process for hydroconversion and refining hydrocarbon feeds

Page bookmark US 6190542 (B1) - Catalytic multi-stage process for hydroconversion and refining hydrocarbon feeds

Publication date: 2001-02-20

Inventor(s): COMOLLI ALFRED G [US]; LEE LAP-KEUNG [US] ±

Applicant(s): HYDROCARBON TECHNOLOGIES INC [US] ±

Classification:

- international: B01J23/745; B01J23/881; B01J27/053; B01J27/185; B01J35/12; B01J37/03; C10G1/00; C10G1/08; C10G47/02; C10G65/02; C10G65/10; B01J23/74; B01J23/84; B01J27/19; (IPC1-7): C10G1/00
- European: B01J23/745; B01J23/881; B01J27/053; B01J27/185A; B01J35/12; B01J37/03C; C10G1/00B; C10G1/00D; C10G1/08D; C10G47/02; C10G65/02; C10G65/10

Application number: US 19990241505 19990201

Priority number(s): US 19990241505 19990201; US 1990742541 19901101; US 19960609759 19960223

View INPADOC patent family

View list of citing documents

Also published as: US 6139723 (A)

Cited documents: → I 194489708 (A) → View all

Done

Internet 75%

start докторат Microsoft Office... US Patent # 6,232... espacenet - Bibliog... SR 11:46

US2010/0239488, University of California, Berkeley

Controlled Placement and Orientation of Nanostructures [17]

Controlled Placement and Orientation of Nanostructures - US 2010/0239488 A1 - IP.com - Windows Internet Explorer

http://ip.com/patapp/US20100239488

File Edit View Favorites Tools Help

Controlled Placement and Orientation of Nanostructur...

United States
Patent Application Publication (30) Pub. No.: **US 2010/0239488 A1**
 Zettl et al. (45) Pub. Date: **Sep. 23, 2010**

(54) **CONTROLLED PLACEMENT AND ORIENTATION OF NANOSTRUCTURES**

(75) Inventors: Alex K. Zettl, Kensington, CA (US); Thomas D. Yuzvinsky, Berkeley, CA (US); Adam M. Fennimore, Wilmington, DE (US)

Publication Classification
 (51) Int. Cl. (2006.01) B81D 22/12
 (2006.01) B81D 9/12
 (2006.01) B81D 1/00
 (52) U.S. Cl. 423/447.1; 427/532; 427/240; 577/700

(57) **ABSTRACT**
 A method for controlled deposition and orientation of molecular sized nanoelectromechanical systems (NEMS) on substrates is disclosed. The method comprises forming a thin layer of polymer coating on a substrate, exposing a selected portion of the thin layer of polymer to alter a selected portion of the thin layer of polymer; forming a suspension of nanostructures in a solvent, wherein the solvent disperses the nanostructures and retains the nanostructures in the solvent for deposition; and flowing a suspension of nanostructures across the layer of polymer in a flow direction, thereby depositing a nanostructure in the suspension of nanostructures only to the selected portion of the thin layer of polymer coating on the substrate to form a deposited nanostructure oriented in the flow direction. By selectively employing portions of the method above, complex NEMS may be built of simpler NEMS components.

Correspondence Address:
 LAWRENCE BERKELEY NATIONAL LABORATORY
 Technology Transfer & Intellectual Property Management, One Cyclotron Road MS 86A-120
 BERKELEY, CA 94720 (US)

(21) Appl. No.: 11446,528
 (22) Filed: Aug. 23, 2006

Related U.S. Application Data
 (60) Provisional application No. 60711,481, filed on Aug. 25, 2005.

Done

start | докторат | Консна- ЗНАЧАЈ ПА... | Controlled Placement ... | SR | 11:00

ПРИЛОГ 19

NANOBIOTIX [FR]

X-RAY AND/OR UV ACTIVATABLE PARTICLES, THEIR PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC OR DIAGNOSTIC USES [10]

http://10.10.30.18:8080/rs-pubserver/documentpdf.jsp?DocId=59051&iepatch=.pdf - Windows Internet Explorer

http://10.10.30.18:8080/rs-pubserver/documentpdf.jsp?DocId=59051&iepatch=.pdf

File Edit Go To Favorites Help


espacenet - Bibliographic data http://10.10.30.18:8080...

1 / 24 83,3%

Bookmarks

- Front Page
- Description
- Claims
- Drawings

(19) REPUBLIKA SRBIJA (12) Patentni spis (11) 50615 B



ZAVOD ZA
INTELEKTUALNU SVOJINU
BEOGRAD

(51) Int. Cl.⁽⁸⁾
A 61 K 51/12 (2006.01)
A 61 K 9/14 (2006.01)
A 61 P 35/04 (2006.01)

(21) Broj prijave:	P-2008/0456	(73) Nosilac patenta:	NANOBIOTIX 60, rue de Wattignies, 75012 Paris , FR
(22) Datum podnošenja prijave:	09.05.2005.	(72) Pronalazači:	LEVY, Laurent; HOICHEPIED, Jean-François; BALENCIE, Jérémy; PRASAD, Paras, Nath; BERGEY, Earl, Jim; PANAK, Edouard, André; BOUSSAHA, Abdel, Kader
(45) Datum objavljivanja patenta:	30.06.2010.		
(30) Međunarodno pravo prvenstva:	FR 10.05.2004. 0405036		
(86) Datum i broj podnošenja međunarodne prijave patenata:	09.05.2005. PCT/FR2005/001145		
(87) Datum i broj međunarodne objave patenata	22.12.2005. WO 2005/120590		
(96) Datum i broj prijave evropskog patenta:			

Done Unknown Zone

start http://1... докторат ЗНАЧАЈ... RE: Nal... Microso... MIMOS... SR 13:34

PPG Industries Ohio, Inc., US 7388042

Nanotechnology for biomedical implants [17]

The screenshot shows a Windows Internet Explorer browser window with the following details:

- Title Bar:** Nanotechnology for biomedical implants - US 7388042 B2 - IP.com - Windows Internet Explorer
- Address Bar:** http://ip.com/patent/US7388042
- Menu Bar:** File, Edit, View, Favorites, Tools, Help
- Navigation Bar:** Includes a search box and various icons.
- Page Navigation:** Page 1, Page 2, Page 3, Page 4, Page 5, Page 6, Page 7, Page 8
- Page Content:**
 - Barcode: US007388042B2
 - (12) United States Patent** (10) Patent No.: **US 7,388,042 B2**
 - Yadav et al.** (45) Date of Patent: ***Jun. 17, 2008**
 - (54) NANOTECHNOLOGY FOR BIOMEDICAL IMPLANTS** (52) U.S. CL. 529/200; 523/105; 523/116; 524/430
 - (75) Inventors:** Tapesh Yadav, Longmont, CO (US); Clayton Kostelccky, Longmont, CO (US) (58) Field of Classification Search 523/105, 523/111, 115, 116, 200; 524/430, 439
 - (73) Assignee:** PPG Industries Ohio, Inc., Cleveland, OH (US) (56) References Cited
 - (*) Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 89 days. This patent is subject to a terminal disclaimer.
 - (21) Appl. No.:** 10/424,395 (U.S. PATENT DOCUMENTS)
 - (22) Filed:** Apr. 28, 2003
 - (65) Prior Publication Data**
 - US 2003/0207975 A1 Nov. 6, 2003
 - (60) Related U.S. Application Data**
 - Division of application No. 09/790,036, filed on Feb. 20, 2001, now Pat. No. 6,933,331, which is a division of application No. 09/083,893, filed on May 22, 1998, now Pat. No. 6,228,904, which is a continuation-in-part of application No. 08/739,257, filed on Oct. 30, 1996, now Pat. No. 5,995,000, which is a continuation-in-part of application No. 08/730,661, filed on Oct. 11, 1996, now Pat. No. 5,952,040, which is a continuation-in-part of application No. 08/706,819, filed on Sep. 3, 1996, now Pat. No. 5,851,507, and a continuation-in-part of application No. 08/707,341, filed on Sep. 3, 1996, now Pat. No. 5,788,738.
 - Provisional application No. 60/079,225, filed on Mar. 24, 1998; provisional application No. 60/069,955, filed on Dec. 17, 1997; provisional application No. 60/000,000, filed on Dec. 17, 1997.
 - (66) Provisional application No.:** 60/079,225, filed on Mar. 24, 1998; provisional application No. 60/069,955, filed on Dec. 17, 1997; provisional application No. 60/000,000, filed on Dec. 17, 1997.
 - (57) ABSTRACT**

Biomedical nanocomposite implants having both low-loaded and high-loaded nanocomposites. A matrix and nanofillers are provided wherein the nanofillers are dispersed in the matrix to form a nanocomposite. Nanoscale rod and un-curved

ПРИЛОГ 21

US класа 977, Нанотехнологија [22]

The screenshot shows a Windows Internet Explorer browser window with the following details:

- Title Bar:** Class Schedule for Class 977 NANOTECHNOLOGY - Windows Internet Explorer
- Address Bar:** <http://www.uspto.gov/web/patents/classification/uspc977/sched977.htm>
- Menu Bar:** File, Edit, View, Favorites, Tools, Help
- Search Bar:** Live Search
- Navigation Bar:** Favorites, Home page, Internet home@inking Ban..., Suggested Sites, Free Hotmail, Upgrade Your Browser, Google
- Page Title:** Class Schedule for Class 977 NANOTECHNOLOGY
- Content:** A list of subclasses for Class 977 NANOTECHNOLOGY, including:
 - 899 --- Electrolytic
 - 900 --- Having step or means utilizing mechanical or thermal property (e.g., pressure, heat, etc.)
 - 901 --- Having step or means utilizing electromagnetic property (e.g., optical, x-ray, electron beam, etc.)
 - 902 **SPECIFIED USE OF NANOSTRUCTURE**
 - 903 --- For conversion, containment, or destruction of hazardous material
 - 904 --- For medical, immunological, body treatment, or diagnosis
 - 905 --- Specially adapted for travel through blood circulatory system
 - 906 --- Drug delivery
 - 907 --- Liposome
 - 908 --- Mechanical repair performed/surgical
 - 909 --- Obstruction removal
 - 910 --- Strengthening cell or tissue
 - 911 --- Cancer cell destruction
 - 912 --- Cancer cell repair
 - 913 --- Stem cell therapy implantation
 - 914 --- Protein engineering
 - 915 --- Therapeutic or pharmaceutical composition
 - 916 --- Gene therapy
 - 917 --- Vaccine
 - 918 --- Immunological
 - 919 --- Dental
 - 920 --- Detection of biochemical
 - 921 --- Of toxic chemical
 - 922 --- Of explosive material
 - 923 --- Cell culture
 - 924 --- Using nanostructure as support of DNA analysis
 - 925 --- Bioelectrical
 - 926 --- Topical chemical (e.g., cosmetic or sunscreen, etc.)
 - 927 --- Diagnostic contrast agent
 - 928 --- X-ray agent
 - 929 --- Ultrasound contrast agent
 - 930 --- MRI contrast agent
 - 931 --- Medical device coating
 - 932 --- For electronic or optoelectronic application
 - 933 --- Spintronics or quantum computing
 - 934 --- Giant magnetoresistance (GMR)
 - 935 --- Spin dependent tunnel (SDT) junction (e.g., tunneling magnetoresistance (TMR), etc.)
 - 936 --- In a transistor or 3-terminal device
 - 937 --- Single electron transistor
 - 938 --- Field Effect transistors (FETs) with nanowire- or nanotube-channel region

The Windows taskbar at the bottom shows the Start button, several application icons, and the system tray with the time 11:10.

ПРИЛОГ 22

US класа 904, Нанотехнологија у медицини [23]

Class Definition for Class 977 - NANOTECHNOLOGY - Windows Internet Explorer

http://www.uspto.gov/web/patents/classification/uspc977/defs977.htm#C977S904000

File Edit View Favorites Tools Help

Class Definition for Class 977 - NANOTECHNOLOGY

904 For medical, immunological, body treatment, or diagnosis:
This subclass is indented under subclass 902. Subject matter wherein the nanostructure is used in a process or apparatus for medical evaluation or treatment of a condition of a living body or for prevention of a disease.

905 Specially adapted for travel through blood circulatory system:
This subclass is indented under subclass 904. Subject matter wherein the use comprises a process or device for moving through the network for supplying blood in a body.

SEE OR SEARCH CLASS:

424, Drug, Bio-Affecting and Body Treating Compositions, subclasses 9.3-9.37 for in vivo diagnosis or in vivo testing.
435, Molecular Biology and Microbiology, appropriate subclasses for cell culture, general molecular biology, etc.
436, Chemistry: Analytical and Immunological Testing, subclass 66 for blood testing.
514, Drug, Bio-Affecting and Body Treating Compositions, appropriate subclasses for gene therapy, protein therapy, etc.

906 Drug delivery:
This subclass is indented under subclass 904. Subject matter wherein the nanostructure is adapted for delivery of a therapeutic compound or composition to living organs, tissues, or cells.

907 Liposome:
This subclass is indented under subclass 906. Subject matter wherein the nanostructure used for delivery of the therapeutic agent includes a liposome.
(1) Note. Liposomes are particles, the shells of which include a lipid bilayer.

908 Mechanical repair performed/surgical:
This subclass is indented under subclass 904. Subject matter wherein the nanostructure is used for *in vivo* or *in vitro* repair of cells or tissue, e.g., in surgery, etc.

SEE OR SEARCH CLASS:

128, Surgery, appropriate subclasses for a surgical process.
600, Surgery, appropriate subclasses for a surgical process.

909 Obstruction removal:
This subclass is indented under subclass 908. Subject matter wherein the nanostructure is used for removing obstruction, e.g., removal of plaque, etc.

910 Strengthening cell or tissue:
This subclass is indented under subclass 908. Subject matter wherein the nanostructure is used for reinforcing the cells or tissue.

911 Cancer cell destruction:
This subclass is indented under subclass 908. Subject matter wherein the nanostructure is used for killing/eliminating cancer cells or tissue.

912 Cancer cell repair:
This subclass is indented under subclass 908. Subject matter wherein the nanostructure is used for converting cancerous cells or tissue into normal cells or tissue.

913 Stem cell therapy implantation:
This subclass is indented under subclass 908. Subject matter wherein the nanostructure is used for transplanting stem cells for treating a disease.

US6551276

Continuous Glucose Monitoring System (MiniMed) [10]

The screenshot shows the Espacenet website interface in Internet Explorer. The browser address bar displays the URL: <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent>. The page title is "Espacenet - Bibliographic data".

The main content area displays the following information:

- Search path:** Search → Results → US6551276 (B1)
- Navigation:** About Espacenet, Other EPO online services, Search, Result list, My patents list (0), Query history, Settings, Help.
- Patent Title:** **Bibliographic data: US6551276 (B1) — 2003-04-22**
- External infusion device with remote programming bolus estimator and/or vibration alarm capabilities**
- Page bookmark:** [US6551276 \(B1\) - External infusion device with remote programming bolus estimator and/or vibration alarm capabilities](#)
- Inventor(s):** MANN ALFRED E [US]; CAUSEY III JAMES D [US]; HAUBACH ALAN [US]; MALAVE LUIS J [US]; LIVINGSTON JOHN [US]; HAGUE CLIFF [US]; SRISATHAPAT CHAD [US]; YONEMOTO JAY [US]; RUPPERT DEBORAH [US]; BISHOP DENNIS P [US]; GUT ADRIAN [US]; MURTFELDT BOB [US] ±
- Applicant(s):** MEDTRONIC MINIMED INC [US] ±
- Classification:**
 - international: [A61M5/00](#); [A61M5/172](#); [A61M5/20](#); [A61M5/36](#); [G04G15/00](#); [A61M5/14](#); [A61M5/142](#); (IPC1-7): [A61M37/00](#)
 - European: [A61M5/172](#)
- Application number:** **US** 19990466006 19991217

The left sidebar contains a table of navigation options for the patent US6551276 (B1):

US6551276 (B1)
Bibliographic data
Description
Claims
Mosaics
Original document
Cited documents
Citing documents
INPADOC legal status
INPADOC patent family

At the bottom, the Windows taskbar shows the start button, several application icons (including MIMOSA and докторат), and the system tray with the time 11:15.

US2011/0144463

DEVICE, SYSTEM AND METHOD FOR MODULAR ANALYTE MONITORING

MEDTRONIC MINIMED INC [10]

The screenshot shows a web browser window displaying a patent document from Espacenet. The document is for US 2011/0144463 A1, titled "Patent Application Publication" by Pesach et al. The abstract describes a device, system, and method for modular analyte monitoring. A diagram at the bottom shows a cross-section of a device with several labeled components: 300 (the main housing), 301 (a top layer or membrane), 302 (a base layer or substrate), 330 (an internal component, possibly a sensor or electrode), and 332 (another internal component, possibly a fluid reservoir or channel). The browser interface includes a search bar, navigation buttons, and a taskbar at the bottom with various application icons.

United States
Patent Application Publication
Pesach et al. (10) **Pub. No.: US 2011/0144463 A1**
Pub. Date: Jun. 16, 2011

(54) **DEVICE, SYSTEM AND METHOD FOR MODULAR ANALYTE MONITORING**
 filed on Feb. 27, 2008, provisional application No. 61/054,180, filed on May 19, 2008, provisional application No. 61/058,938, filed on Jun. 5, 2008, provisional application No. 61/059,773, filed on Jun. 8, 2008, provisional application No. 61/094,915, filed on Sep. 7, 2008, provisional application No. 61/094,916, filed on Sep. 7, 2008.

(76) **Inventors:** Benny Pesach, Rosh-Ha'ayin (IL); Gabriel Bitton, Jerusalem (IL); Ron Nagar, Tel Aviv (IL)

(21) **Appl. No.:** 12/918,828
 (22) **PCT Filed:** Feb. 26, 2009
 (86) **PCT No.:** PCT/IL09/00221

§ 371 (c)(1), (2), (4) **Date:** Oct. 19, 2010

Publication Classification
 (51) **Int. Cl.** A61B 5/1468 (2006.01)
 (52) **U.S. Cl.** 600/345

ABSTRACT
 The present invention relates to a device, system and a method for measuring an analyte and in particular, to such a device, system and method in which analyte from a bodily fluid is measured and/or monitored.

Related U.S. Application Data
 (60) Provisional application No. 61/067,424, filed on Feb. 27, 2008, provisional application No. 61/067,423,

US6144869

Monitoring of physiological analytes Gluco Watch Biograper (Cygnus) [10]

Inventor(s): BERNER BRET [US]; CHIANG CHIA-MING [US]; GARRISON MICHAEL D [US]; JONA JANAN [US]; POTTS RUSSELL O [US]; TAMADA JANET A [US]; TIERNEY MICHAEL J [US] ±

Applicant(s): CYGNUS THERAPEUTIC SYSTEMS [US] ±

Classification:
 - international: [A61B5/00](#); [A61B5/145](#); [A61B5/1477](#); [G01N27/28](#); [G01N27/327](#); [A61N1/30](#); (IPC-1-7); [A61B5/05](#)
 - European: [A61B5/145G](#)

Application number: [US](#) 19990309727 19990511

Priority number(s): [US](#) 19990309727 19990511; [US](#) 19980085373P 19980513

Also published as: [WO](#) 9958051 (A1) [US](#) 2005215872 (A1) [US](#) 7174199 (B2) [US](#) 6356776 (B1) [US](#) 2003195403 (A1) → [more](#)

Abstract of US6144869 (A)

Translate this text into [patenttranslate](#) powered by EPO and Google

Methods and devices are provided for measuring the concentration of target chemical analytes present in a biological system. Device configuration and/or measurement techniques are employed in order to reduce the effect of interfering species on sensor sensitivity. One important application of the invention involves a method and device for monitoring blood glucose values.

US6141573

Chemical signal-impermeable mask

GlucO Watch Biograper (Cygnus) [10]

Classification: - International: A61B5/00; A61N1/30; C12Q1/00; (IPC1-7): A61B5/00
- European: A61B5/1486; A61N1/30; A61N1/30B2; C12Q1/00B; C12Q1/00B2; C12Q1/00B6B

Application number: US 19980128891 19980804

Priority number(s): US19980128891 19980804; US19970959599 19971029; US19950527061 19950912

Abstract of US6141573 (A)

Translate this text into [patenttranslate](#) powered by EPO and Google

A chemical signal-impermeable mask is positioned in the electrolyte flow such that the mask is between a source of chemical signal and a working electrode which senses the chemical signal transported from the source (e.g., by diffusion). The configuration of the mask is such that the mask prevents substantially all chemical signal transport from the chemical signal source having a radial vector component relative to a plane of the mask and the catalytic face of the working electrode, thus allowing primarily only chemical signal transport that is substantially perpendicular to the plane of the mask and the catalytic surface of the working electrode. By reducing or eliminating chemical signal radial transport toward the working electrode, the mask thus significantly reduces or eliminates edge effects. By substantially reducing edge effects created by radial transport of chemical signal, it is possible to obtain a more accurate measurement of the amount (e.g., concentration) of chemical signal that is transported from a given area of source material.

The diagram shows a cylindrical mask with a central opening. Label 1 points to the outer surface of the mask, and label 2 points to the inner surface of the mask. The mask is positioned between a source of chemical signal and a working electrode.

US6139718

Electrode With Improved Signal To Noise Ratio

Gluco Watch Biograper (Cygnus) [10]

Espacenet - Bibliographic data - Windows Internet Explorer

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent

File Edit View Favorites Tools Help

Favorites espacenet - Home page Internet home@nking Ban... Suggested Sites Free Hotmail Get more Add-ons Google %3Fid%3D2%26tags%3D...

Espacenet - Bibliographic data

number

→ What happens if I click on "In my patents list"?

→ What happens if I click on the "Register" button?

→ Why are some sidebar options deactivated for certain documents?

→ How can I bookmark this page?

→ Why does a list of documents with the heading "Also published as" sometimes appear, and what are these documents?

→ What is a cited document?

→ What are citing documents?

→ What information will I find if I click on the link "View all"?

→ Why do I sometimes find the abstract of a corresponding document?

→ What happens if I click on the button "Translate this text"?

Priority number(s): US19970824143 19970325

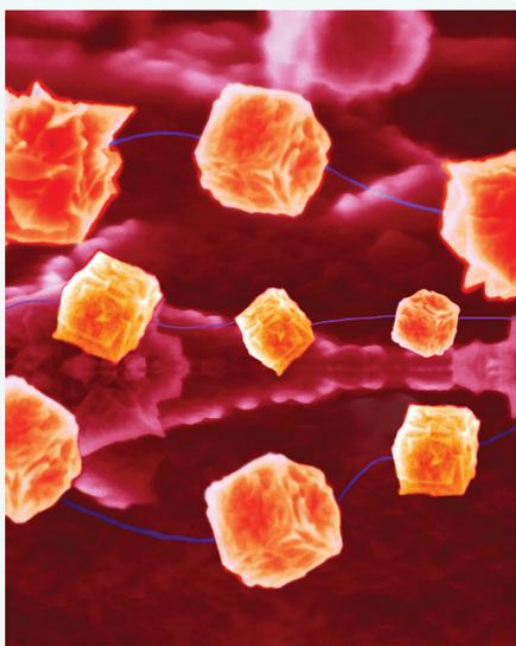
Also published as: WO9842252 (A1) US6284126 (B1) JP2000510373 (A) GB2338561 (A) EP1011427 (A1) → more

Abstract of US6139718 (A)

Translate this text into i
German patenttranslate powered by EPO and Google

An electrode assembly for sensing an electrochemical signal diffused from a source to a working electrode which is comprised of a plurality of substantially separated working electrode surfaces is disclosed. The electrode of the invention is comprised of 1) a working electrode made up of a plurality of working electrode surfaces or components and 2) a electrically insulating gap defined by adjacent edges of 1) insulating the working electrode surfaces or components from each other. The working electrode components are configured to receive electrochemical signal from two or preferably three dimensions simultaneously. The working electrode components configured over the same surface as a single electrode provide (1) an improved signal to noise ratio as compared to a single electrode by reducing noise, and (2) provide an overall enhanced signal after sensing for a given period of time.

Nano-tetherball biosensor precisely detects glucose



This image, taken with a scanning electron microscope and digitally colorized and enhanced, shows a new precise biosensor for detecting blood glucose and other biological molecules using hollow structures called single-wall carbon nanotubes anchored to gold-coated "nanocubes." The device resembles a tiny cube-shaped tetherball anchored to electronic circuitry by a nanotube about 25,000 times thinner than a human hair. (Jeff Goecker, Discovery Park, Purdue University)

By Emil Venere

Researchers have created a precise biosensor for detecting blood glucose and potentially many other biological molecules by using hollow structures called single-wall carbon nanotubes anchored to gold-coated "nanocubes."

The device resembles a tiny cube-shaped tetherball. Each tetherball is a sensor and is anchored to electronic circuitry by a nanotube, which acts as both a tether and ultrathin wire to conduct electrical signals, said Timothy Fisher, a Purdue University professor of mechanical engineering.

The technology, which detects glucose more precisely than any biosensors in development, also might be used in medicine to detect other types of biological molecules and in future biosensors for scientific research, said Marshall Porterfield, an associate professor of agricultural and biological engineering at Purdue.

"It might be part of a catheter to continuously monitor blood glucose for diabetics," Porterfield said. "And it might have many other applications, including basic scientific research to study diseases and biological processes."

The tetherball design lends itself to sensing applications, Fisher said.

"That's because the sensing portion of the system extends out pretty far from the rest of the device so that it can more easily come into contact with target molecules," he said. "It doesn't have to wait for those target molecules to diffuse down all the way to the surface and can move into other regions within the range of the tether for enhanced sensing."

Findings are detailed in a paper appearing in the January issue of the American Chemical Society journal ACS Nano. The paper, which will be featured on the journal's cover, was written by Jonathan Claussen, a doctoral student in agricultural and biological engineering; Aaron Franklin, a doctoral student in electrical and computer engineering; Aeraj ul Haque, a doctoral student in agricultural and biological engineering; Porterfield; and Fisher.

The research was conducted at the Birck Nanotechnology Center and the Bindley Bioscience Center in Purdue's Discovery Park.

The nanotubes have a diameter of about two nanometers, or billionths of a meter, roughly 25,000 times thinner than a human hair.

The researchers have filed a patent application for the system.

Writer: Emil Venere, (765) 494-4709, venere@purdue.edu

Sources: Timothy Fisher, (765) 494-5627, tsfisher@purdue.edu

Marshall Porterfield, (765) 494-1190, porterf@purdue.edu

Purdue News Service: (765) 494-2096; purduenews@purdue.edu

ПРИЛОГ 29

EP0702788, US5352351, CA2153877

ACCU-CHEK AVIVA NANO

Boehringer Mannheim Corporation

Roche Diagnostics Corporation. [37]

espacenet - Bibliographic data - Windows Internet Explorer

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent

File Edit View Favorites Tools Help

espacenet - Bibliographic data

BIOSENSOR ELECTRODE EXCITATION CIRCUIT.

Page bookmark [EP0505504 \(A1\) - BIOSENSOR ELECTRODE EXCITATION CIRCUIT.](#)

Inventor(s): PARKS ROBERT A [US] ±

Applicant(s): BOEHRINGER MANNHEIM CORP [US] ±

Classification: - international: [G01N27/327](#); [G01N27/416](#); [G01N33/487](#); [G01R27/02](#); (IPC-1-7): [G01R27/02](#)
- European: [G01N33/487B2](#)

Application number: [EP 19910903964](#) 19901214

Priority number(s): [WO1990US07501](#) 19901214; [US19890451108](#) 19891215

Also published as: [EP0505504 \(A4\)](#); [EP0505504 \(B1\)](#); [US4999582 \(A\)](#); [WO9109316 \(A1\)](#); [JPH05503158 \(A\)](#) → [more](#)

Abstract not available for EP0505504 (A1)
Abstract of corresponding document: US4999582 (A)

[Translate this text](#)

A circuit is described for applying a potential to an electrode of a biosensing test cell, which electrode, when properly inserted in a female connector, is contacted by a pair spaced apart contacts. The circuit includes a source of excitation potential and an operational amplifier having one input connected to the source of excitation potential. A switching circuit is coupled between the operational amplifier and a first one of the spaced apart contacts, with the switch means exhibiting an impedance. A feedback circuit is connected between the second of the spaced-apart contacts and another input to the operational amplifier, to feed back a potential appearing at the second contact. The feedback is for the purpose of maintaining the output of the operational amplifier at a level which compensates for impedance losses in the switching circuit. The feedback circuit enables the output of the operational amplifier to be varied so that the potential applied to the electrode is equal to the source of exciting potential. A further circuit is connected to the

Biosensing meter with fail/safe procedures to prevent erroneous indications

EP0702788, US5352351, CA2153877

EP0702788, [38]

espacenet - Bibliographic data - Windows Internet Explorer

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&I=0&ND=3&adjacent

File Edit View Favorites Tools Help

Favorites espacenet - Home page Internet home@nking Bar... Suggested Sites Free Hotmail Get More Add-ons Google %3Fid%3D2%26tags%3D...

espacenet - Bibliographic data

Description
Claims
Mosaics
Original document
Cited documents
Citing documents
INPADOC legal status
INPADOC patent family

Quick help
→ What does A1, A2, A3 and B stand for after a publication number?
→ What happens if I click on "In my patents list"?
→ What happens if I click on the "Register" button?
→ Why are some sidebar options deactivated for certain documents?
→ How can I bookmark this page?
→ Why does a list of documents with the heading "Also published as" sometimes appear, and what are these documents?
→ What is a cited document?
→ What are citing documents?
→ What information will I find if I click on the link "View all"?
→ Why do I sometimes find the abstract of a corresponding document?
→ What happens if I click on the

BIOSENSING METER WITH FAIL/SAFE PROCEDURES TO PREVENT ERRONEOUS INDICATIONS

Page bookmark [EP0702788 \(A1\) - BIOSENSING METER WITH FAIL/SAFE PROCEDURES TO PREVENT ERRONEOUS INDICATIONS](#)

Inventor(s): WHITE BRADLEY E [US]; PARKS ROBERT A [US]; RITCHIE PAUL G [US]; SVETNIK VLADIMIR [US]; BEATY TERRY A [US] ±

Applicant(s): BOEHRINGER MANNHEIM CORP [US] ±

Classification:
- international: G01N27/26; G01N27/327; G01N27/416; G01N33/487; (IPC-7) G01N27/26
- European: G01N33/487B2

Application number: EP 19940916758 19940513

Priority number(s): WO1994US05323 19940513; US19930073180 19930608

Also published as: [EP0702788 \(A4\)](#) [EP0702788 \(B1\)](#) [US5352351 \(A\)](#) [WO9429706 \(A1\)](#) [JPH08502589 \(A\)](#) → more

Abstract not available for EP0702788 (A1)
Abstract of corresponding document: US5352351 (A)

[Translate this text](#)

A biosensing meter receives a sample strip that includes electrically isolated sense and excitation electrodes bridged by a reaction zone. When a drop of biological sample fluid is placed in the reaction zone, a plurality of fail/safe tests are performed. A drop size test is performed by a circuit that detects the size of the drop placed in the reaction zone. The circuit both detects that a drop has been placed in the reaction zone and further measures a test current level, after a delay, to determine that the drop size is sufficient to enable hydration of reactants in the reaction zone. Subsequently, during the reaction, a "delta" current change is measured at succeeding sample time. This test measures the difference

Internet 100%

start 3 Internet Explo... докторат 2 Microsoft Offic... 2 Microsoft Offic... SR 10:54

ПРИЛОГ 31

Biosensing meter which detects proper electrode engagement and distinguishes sample and check strips, EP0702789, [39]

EP0702789, US5438271, CA2153883

espacenet - Bibliographic data - Windows Internet Explorer

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?FT=D&date=19960327&DB=worldwide.espacenet.cor

File Edit View Favorites Tools Help

★ Favorites E espacenet - Home page Internet home@nking Ban... Suggested Sites Free Hotmail Get More Add-ons Google %3Fid%3D%26tags%3D...

E espacenet - Bibliographic data

Description	BIOSENSING METER WHICH DETECTS PROPER ELECTRODE ENGAGEMENT AND DISTINGUISHES SAMPLE AND CHECK STRIPS
Claims	
Mosaics	
Original document	
Cited documents	
Citing documents	
INPADOC legal status	
INPADOC patent family	

Quick help

- What does A1, A2, A3 and B stand for after a publication number?
- What happens if I click on "In my patents list"?
- What happens if I click on the "Register" button?
- Why are some sidebar options deactivated for certain documents?
- How can I bookmark this page?
- Why does a list of documents with the heading "Also published as" sometimes appear, and what are these documents?
- What is a cited document?
- What are citing documents?
- What information will I find if I click on the link "View all"?
- Why do I sometimes find the abstract of a corresponding document?
- What happens if I click on the

Page bookmark [EP0702789 \(A1\) - BIOSENSING METER WHICH DETECTS PROPER ELECTRODE ENGAGEMENT AND DISTINGUISHES SAMPLE AND CHECK STRIPS](#)

Inventor(s): WHITE BRADLEY E [US]; PARKS ROBERT A [US]; RITCHIE PAUL G [US] ±

Applicant(s): BOEHRINGER MANNHEIM CORP [US] ±

Classification:

- international: G01N27/26; G01N27/28; G01N27/416; G01N33/487; (IPC1-7): G01N27/26
- European: G01N33/487B2

Application number: EP 19940919131 19940513

Priority number(s): WO1994US05322 19940513; US19930073178 19930608

Also published as: EP0702789 (A4) EP0702789 (B1) EP0702789 (B8) WO9429705 (A1) US5438271 (A) → more

Abstract not available for EP0702789 (A1)
Abstract of corresponding document: WO9429705 (A1)

Translate this text

A biosensing meter (50) receives a biomedical sample strip (10) which includes electrically isolated excitation (14) and sense (12) electrodes or, alternatively, a check strip. The biosensing meter includes first and second contacts (C, D) that are connected by a sense electrode upon insertion of a sample strip. An operational amplifier circuit has first and second inputs respectively connected to the first contact and a reference potential, the first input manifesting the reference potential as a result of a feedback within the operational amplifier. A processor (60) is coupled to the second contact and determines the presence of the reference potential at the second contact when an inserted sense electrode

Internet 100%

start Internet Explorer докторат Microsoft Office SR 11:44

ПРИЛОГ 32

Biosensing meter with pluggable memory key,

US5366609, CA2153884, EP0746762, [40]

espacenet - Bibliographic data - Windows Internet Explorer

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=08&ND=3&adjacent

File Edit View Favorites Tools Help

Favorites espacenet - Home page Internet home@nking Ban... Suggested Sites Free Hotmail Get More Add-ons Google %3Fid%3D2%26tags%3D...

espacenet - Bibliographic data

Description
Claims
Mosaics
Original document
Cited documents
Citing documents
INPADOC legal status
INPADOC patent family

Quick help

- What does A1, A2, A3 and B stand for after a publication number?
- What happens if I click on "In my patents list"?
- What happens if I click on the "Register" button?
- Why are some sidebar options deactivated for certain documents?
- How can I bookmark this page?
- Why does a list of documents with the heading "Also published as" sometimes appear, and what are these documents?
- What is a cited document?
- What are citing documents?
- What information will I find if I click on the link "View all"?
- Why do I sometimes find the abstract of a corresponding document?
- What happens if I click on the

BIOSENSING METER WITH PLUGGABLE MEMORY KEY

Page bookmark [EP0746762 \(A1\) - BIOSENSING METER WITH PLUGGABLE MEMORY KEY](#)

Inventor(s): WHITE BRADLEY E [US]; PARKS ROBERT A [US]; RITCHIE PAUL G [US]; BEATY TERRY A [US] ±

Applicant(s): BOEHRINGER MANNHEIM CORP [US] ±

Classification: - international: [G01N27/26](#); [G01N27/416](#); [G01N27/49](#); [G01N33/487](#); [G01N35/00](#); (IPC1-7): [G01N27/26](#)
- European: [G01N33/487B2](#)

Application number: [EP19940920002](#) 19940513

Priority number(s): [WO1994US05318](#) 19940513; [US19930073316](#) 19930608

Also published as: [EP0746762 \(A4\)](#) [EP0746762 \(B1\)](#) [EP0746762 \(B2\)](#) [US5366609 \(A\)](#) [WO9429703 \(A1\)](#) → more

Abstract not available for EP0746762 (A1)
Abstract of corresponding document: US5366609 (A)

[Translate this text](#)

A biosensing meter is enabled to receive a sample strip that includes a sample well with an analyte reactant therein and electrodes in contact therewith. The biosensing meter includes an excitation supply for supplying potentials to a sample strip electrode. A sense amplifier is also provided for connection to another electrode of an inserted sample strip and produces an output signal indicative of sensed currents when an analyte containing fluid is present in the strip's sample well. A pluggable memory key is insertable into the meter and includes a plurality of stored parameter values and procedure routines that control operations of the meter. A microprocessor is responsive to a procedure routine and parameter values accessed from the pluggable memory key to cause the excitation supply to apply a plurality of potentials for preset durations

Done

Internet 100%

start докторат ИСТРАЖИВАЊЕ ПРИ... espacenet - Bibliogr...

SR 13:40

ПРИЛОГ 33

Biosensing meter with fail/safe procedures to prevent erroneous indications,
CA2175501, [41]

The screenshot shows a web browser window displaying the cover page of patent CA2175501. The browser's address bar shows the URL: <http://patents.ic.gc.ca/opic-cipo/cpd/eng/patent/2175501/images.html?section=coverpage&modificationDate=>. The page header includes the logos for the Office of Intellectual Property (OPIC) and the Canadian Intellectual Property Office (CIPO). The patent title is "Brevet-Patent (12) (19) (CA) 2,175,501 (11) (21) (C) 2,175,501". The inventors listed are: (72) White, Bradley E., US; (72) Parks, Robert A., US; (72) Ritchie, Paul G., US; (72) Svetnik, Vladimir, US; (73) Boehringer Mannheim Corporation, US. The international classification is (51) Int. Cl.⁸ G01N 27/26, G01N 27/413, C12M 1/40, C12M 1/34, G01N 27/327. The publication date is (30) 1993/06/08 (08/073,180) US. The title in French is (54) APPAREIL DE MESURE A BIOCAPTEUR A PROCEDURES DE SURETE INTEGREE POUR LA PREVENTION D'INDICATIONS ENONCEES, and in English is (54) BIOSENSING METER WITH FAIL/SAFE PROCEDURES TO PREVENT ERRONEOUS INDICATIONS. A schematic diagram of the biosensing meter circuit is shown at the bottom, featuring a Wheatstone bridge with a biosensor (22), an operational amplifier (32), and a microprocessor (42) connected to a display (44) and ROM (48).

ПРИЛОГ 34

CA2683467

University of West Ontario

Contact lens integrated with a biosensor for detection of glucose and other components in tears [31]

espacenet - Bibliographic data - Windows Internet Explorer

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CA&NR=2683467A1&KC=A1&FT=D&ND=6&date

File Edit View Favorites Tools Help

Favorites espacenet - Home page Internet home@nking Ban... Suggested Sites Free Hotmail Get More Add-ons Google %3Fid%3D2%26tags%3D...

espacenet - Bibliographic data

Description
Claims
Mosaics
Original document
Cited documents
Citing documents
INPADOC legal status
INPADOC patent family

Quick help

- What does A1, A2, A3 and B stand for after a publication number?
- What happens if I click on "In my patents list"?
- What happens if I click on the "Register" button?
- Why are some sidebar options deactivated for certain documents?
- How can I bookmark this page?
- Why does a list of documents with the heading "Also published as" sometimes appear, and what are these documents?
- What is a cited document?
- What are citing documents?
- What information will I find if I click on the link "View all"?
- Why do I sometimes find the abstract of a corresponding document?
- What happens if I click on the

CONTACT LENS INTEGRATED WITH A BIOSENSOR FOR DETECTION OF GLUCOSE AND OTHER COMPONENTS IN TEARS

Page bookmark [CA2683467 \(A1\) - CONTACT LENS INTEGRATED WITH A BIOSENSOR FOR DETECTION OF GLUCOSE AND OTHER COMPONENTS IN TEARS](#)

Inventor(s): ZHANG JIN [CA]; HODGE WILLIAM GERALD [CA] ±

Applicant(s): ZHANG JIN [CA]; HODGE WILLIAM GERALD [CA] ±

Classification:
- international: [A61B5/00](#); [G02C11/00](#); [G02C7/04](#)
- European: [A61B5/1455](#); [A61B5/145G](#); [B29D11/00C4Y](#); [G02B1/04B2](#)

Application number: [CA 2009/2683467](#) 20091026

Priority number(s): [US20080193055P](#) 20081024

Also published as: [US2010113901 \(A1\)](#)

Abstract of CA2683467 (A1)

[Translate this text](#)

The present invention provides contact lens with integrated biosensor for the continuous, non-invasive monitoring of physiological glucose by employing biocompatible nanostructure-laden lens materials. These contact lenses can be worn by diabetics who can colorimetrically see changes in their contact lens color or other fluorescence-based properties, giving an indication of tear and blood glucose levels. This invention for the glucose biosensor based on the new disposal contact lens provides a safe, convenient and non-expensive glucose sensing device. The sensing device disclosed herein provides an efficient and sensitive solution for monitoring blood glucose.

Conjunctiva
Pupil
Lens
Iris
Sclera
Contact lens-based biosensor
Transducer
Signal measurement

First page clipping of CA2683467 (A1)

Internet 100%

start докторат ИСТРАЖИВАЊЕ П... СИРО - Patent - 26... espacenet - Bibliog... SR 10:56

ASHER SANFORD A, ; REESE CHAD E, ; UNIVERSITY OF PITTSBURGH

US6753191

Polymerized crystalline colloidal array (PCCA) chemical sensing materials for use in high ionic strength solutions [35]

espacenet - Original document - Windows Internet Explorer

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20040622&DB=worldwide.es

File Edit View Favorites Tools Help

espacenet - Original document

INPADOC patent family

Quick help

- What happens if I click on "In my patents list"?
- What happens if I click on the "Register" button?
- How can I maximise the page view?
- How can I download a document?

(12) **United States Patent**
Asher et al.

(10) Patent No.: **US 6,753,191 B2**
(45) Date of Patent: **Jun. 22, 2004**

(54) **POLYMERIZED CRYSTALLINE COLLOIDAL ARRAY CHEMICAL SENSING MATERIALS FOR USE IN HIGH IONIC STRENGTH SOLUTIONS**

(75) Inventors: **Sanford A. Asher, Pittsburgh, PA (US); Chad E. Reese, Pittsburgh, PA (US)**

(73) Assignee: **University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA (US)**

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 110 days.

(21) Appl. No.: **09/953,646**
(22) Filed: **Sep. 17, 2001**

(65) **Prior Publication Data**
US 2002/0164823 A1 Nov. 7, 2002

Related U.S. Application Data

(63) Continuation-in-part of application No. 09/753,592, filed on Jan. 3, 2001, now Pat. No. 6,544,800, which is a continuation of application No. 09/111,610, filed on Jul. 7, 1998, now Pat. No. 6,187,599, which is a continuation of application No. 08/819,204, filed on Mar. 17, 1997, now Pat. No. 5,854,078, which is a continuation-in-part of application No. 08/743,816, filed on Nov. 6, 1996, now Pat. No. 5,898,004.

Rundquist et al., "Dynamical Bragg Diffraction From Crystalline Colloidal Arrays", *J. Chem. Phys.* 91:4932-4941 (1989).
Sheppard, "Design of a Conductometric Microsensor Based on Reversibly Swelling Polymer Hydrogels", *IEEE*, 773-776 (1991).
Smits et al., *Adv. Colloid Interface Sci.* 42:33-40 (1992).
Kesavamoorthy et al., "Nanosecond Photothermal Dynamics in Colloidal Suspension", *J. Appl. Phys.* 71:1116-1123 (1992).
Asher et al., "New Nonlinear Bragg Diffraction Devices", *SPIE vol. 1626 Nonlinear Optics III*, 238-242 (1992).
Annaka et al., *Nature* 355:430-432, (1992).
Penla et al., *Colloids Surf. A* 77:199-208 (1993).
Dosho et al., "Recent Study of Polymer Latex Dispersions", *Langmuir*, vol. 9, No. 2, pp. 394-411 (1993).
Okano, "Molecular Design of Temperature-Responsive Polymers as Intelligent Materials", *Adv. Polym. Sci.* 110:179-197 (1993).
Bartlett et al., *Adv. Colloid Interface Sci.* 50:39-50 (1994).
McCurley, "An Optical Biosensor Using A Fluorescent, Swelling Sensing Element", *Biosensors and Bioelectronics* 9:527-533 (1994).

(List continued on next page.)

Primary Examiner—Mary E. Ceperley

Polymerized crystalline colloidal array chemical sensing materials for use in high ionic strength solutions,

US 2002/0164823 A1 [36]

The screenshot shows a web browser window with the URL <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2002164823A1&KC=A1&FT=D&ND=7&d>. The browser title is "espacenet - Bibliographic data - Windows Internet Explorer".

The main content area displays the following information:

- European:** B01J13/00; B01J13/00D6; G01J3/18; G01N21/47H; G01N21/77; G01N31/22C; G02B26/00F
- Application number:** US20010953646 20010917
- Priority number(s):** US20010953646 20010917; US20010753592 20010103; US19980111610 19980707; US19970819240 19970317; US19960743816 19961106
- Also published as:** US6753191 (B2); US2002031841 (A1)

The **Abstract of US2002164823 (A1)** is as follows:

[Translate this text](#)

A novel method is disclosed wherein polymerized crystalline colloidal array (PCCA) chemical sensing materials are used to detect the presence of certain chemical species in high ionic strength solutions, such as bodily fluids. The PCCA sensors consist of a mesoscopically periodic array of colloidal particles polymerized into a hydrogel. The array of colloidal particles diffracts light in the visible spectral region due to the periodic spacing of the particles. The PCCA materials also contain molecular recognition components that bind to the chemical species being detected. The binding or the chelation of the chemical species of interest results in a Donnan potential that swells the hydrogel and in turn red shifts the diffracted light proportionately to the concentration of the chemical species.; However, no significant red shift response may occur for PCCA chemical sensors in high ionic strength solutions containing chemical species of interest. Thus, the method of the present invention provides for incubating the PCCA chemical sensor in the sample solution, subsequently exposing the PCCA to a low ionic strength solution, such as pure water, and measuring the transient diffraction shift response of the PCCA upon the exposure to the low ionic strength solution. The non-chelated or non-bound ions (such as salt ions in high ionic strength solutions) diffuse out of the PCCA hydrogel more quickly than the chemical species ions bound to the molecular recognition component. Thus, the resulting transient PCCA diffraction red shift is proportional to the concentration of the chemical species in the sample solution.; The present invention also discloses using the PCCA chemical sensors in an optrode for detecting certain chemical species in high ionic strength solutions, such as bodily fluids.

The diagram shows a **Colloidal particle** (represented by a black circle with a plus sign) and a **Gel network** (represented by a network of black lines connecting the particles).

At the bottom of the page, there are links for [Accessibility](#), [Legal notice](#), and [Terms of use](#). The page was last updated on 5.12.2011. The Worldwide Database version is 5.7.31; 93p.

APPARATUS FOR HARMONIZING LIGHT

Djuro Koruga US 2008/0286453 A1 [10]

Patent US20080286453 - APPARATUS FOR HARMONIZING LIGHT - Google Patents - Windows Internet Explorer

http://www.google.com/patents/US20080286453?printsec=abstract&view=onepage&q&f=false

Patents

APPARATUS FOR HARMONIZING LIGHT
Djuro Koruga

Overview
Abstract
Drawings
Description
Claims

Search in this patent

Application number: 12/025,654
Publication number: US 2008/0286453 A1
Filing date: Feb 4, 2008

United States
Patent Application Publication (10) Pub. No.: **US 2008/0286453 A1**
Koruga (43) Pub. Date: **Nov. 20, 2008**

(54) **APPARATUS FOR HARMONIZING LIGHT**

(75) Inventor: **Djuro Koruga**, Beograd (YU)

Correspondence Address:
Joseph A. Fuchs
Rocky, Deple & Lyons, LLC
233 S. Wacker Drive, Suite 5450, Sears Tower
Chicago, IL 60606-6306 (US)

(73) Assignee: **DVB GLOBAL**, Lincolnwood, IL (US)

(21) Appl. No.: **12/025,654**
(22) Filed: **Feb. 4, 2008**

Related U.S. Application Data
(60) Provisional application No. 60/899,140, filed on Feb. 2, 2007, provisional application No. 60/959,431, filed on Jul. 13, 2007.

Publication Classification
(51) Int. Cl. **G02C 7/00** (2006.01)
B05D 5/06 (2006.01)
(52) U.S. Cl. **427/162**; 351/44; 977/734
(57) **ABSTRACT**
The present invention provides a light filter for converting diffused light to harmonized light having a translucent substrate of glass or plastic; and a coating on the substrate of a filler/enc having icosahedral symmetry having a thickness from 10-500 nm.

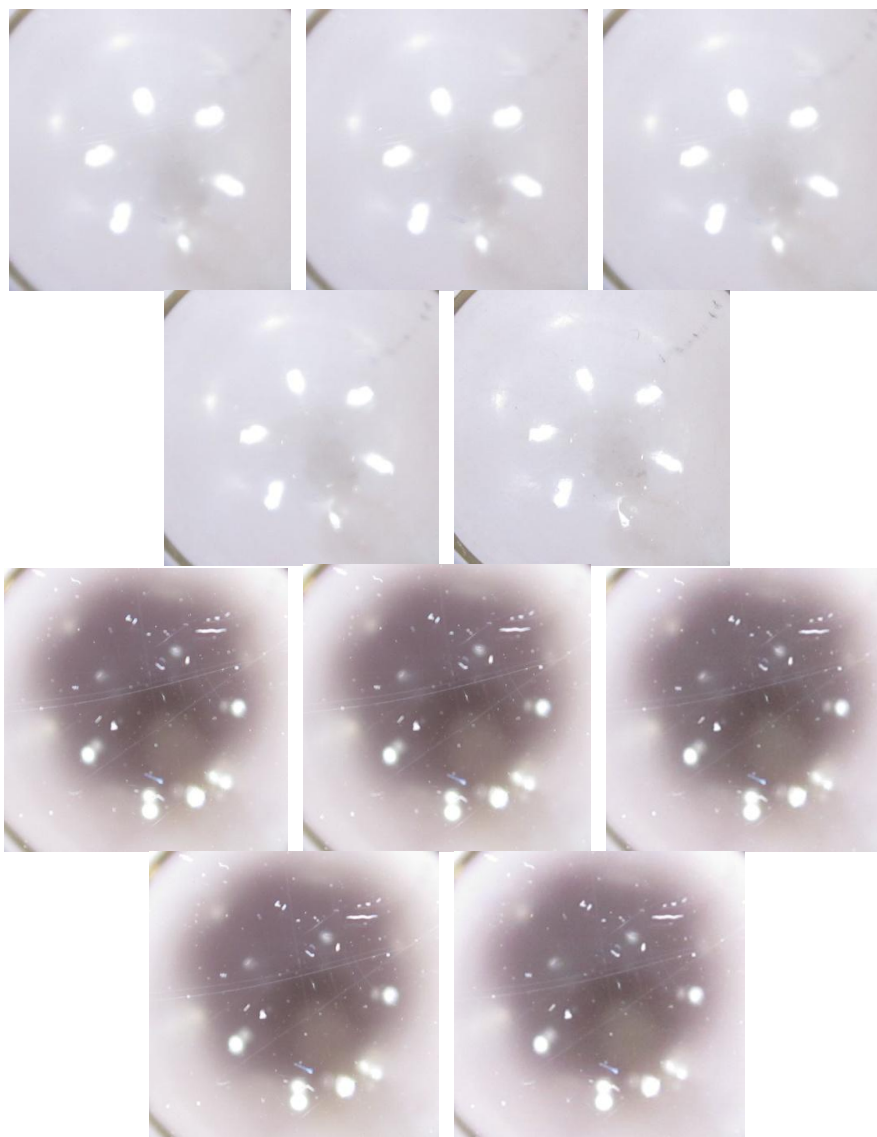
DIFFUSION LIGHT

36 34 32

start | DRAFTIDOKTORAT | Microsoft Office ... | Internet Explorer | Adobe Reader 9.1 | untitle - Paint | 100% | 16:07

ПРИЛОГ 38

SL38+ C60 , 24h, раствор 5mmol/l 10 снимака, 5 белом и 5 поларизованом светлошћу



Биографија

Име и презиме: Наташа Милојевић

Датум рођења: 07. 10. 1971.

Место рођења: Београд, Србија

Породично стање: Удата, двоје деце

Школовање:

1978.-1986. Основна школа у Београду

1986.-1990. 13. београдска гимназија у Београду

1990.-1995. Студије на Машинском факултету у Београду, на катедри за Процесну технику

1995. Одбрањен дипломски рад на тему «Избор опреме за биотехнолошко пречишћавање комуналних отпадних вода за насеље од 10000 становника»

1995. Уписује постдипломске студије на смеру Биоинжењеринг, Машински факултет у Београду

2006. Одбрањен магистарски рад са темом «Прилог изучавању мембранске нанофилтрације честица у води», Машински факултет у Београду

10-12. јун 2013. Усавршавање Беч, ЕРО, European Patent Academy, Patent information on climate-change mitigation technology (Y02)

23-25, октобар 2012. World Intellectual Property Organization and Serbian Intellectual Property Office, Successful technology licensing (STL), Certificate, Belgrade

25-26 април 2012, Беч European Patent Academy, Registered IP in business, Unregistered and soft IP in business, Patent Information for business decision-making, Business planning around IP, IP valuation and IP financing

02/2012. Минхен, - European Patent Academy, Global Patent Index

14/17 новембар 2011. Беч, European Patent Academy, 5th EPO Patent Information Advanced Seminar

28/29. септембар 2011. Беч, European Patent Academy, Patent portfolio management with IP score, EPO

Јануар/фебруар 2011. Technology Transfer Programme, ISIS Innovation Ltd., University of Oxford

Април 2011. Минхен, PRO INNO Europe Partnering Event, Innovating knowledge transfer, Munich, Germany

Јун 2011. Осло, European Patent Academy, Clean energy technologies (CET) and patent management

Јун 2010. Женева и Беч, World Intellectual Property Organization (WIPO), WIPO-Austria Training Course on Patent Documentation and Information

Март 2010. Беч, European Patent Academy, IP pre-diagnosis (IPP) workshop for beginners, EPO

Март-Април 2010. WIPO WORLDWIDE ACADEMY Certificate, „General Course on Intellectual Property“

Мај 2006. European Patent Academy, Management of patent documentation and classification, Хар

Новембар 2005., Будимпешта, EPIDOS/PATINNOVA 2005 Annual Conference

Октобар 2004., Албанија, CARDS REGIONAL PROGRAM, Introductory Seminar-Presentation of Intellectual property Office

Кретање у послу:

1995-1997.Машински факултет у Београду, Биоинжењеринг, добија стипендију Министарства за науку, технологију и развој Републике Србије.

Данас ради као саветник у Заводу за интелектуалну својину Републике Србије и саветник Центра за трансфер технологије Универзитета у Београду

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а _____ Наташа Милојевић

број уписа _____

Изјављујем

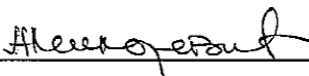
да је докторска дисертација под насловом

**ОДРЕЂИВАЊЕ НИВОА КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ГЛУКОЗЕ У ВОДЕНИМ
РАСТВОРИМА НА ОСНОВУ ПРОМЕНЕ ОПТИЧКИХ ОСОБИНА
КОНТАКТНИХ СОЧИВА ДОПИРАНИХ НАНОМАТЕРИЈАЛИМА**

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, _07.10.2013._



Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Наташа Милојевић

Број уписа _____

Студијски програм _____

Наслов рада : ОДРЕЂИВАЊЕ НИВОА КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ГЛУКОЗЕ У ВОДЕНИМ
РАСТВОРИМА НА ОСНОВУ ПРОМЕНЕ ОПТИЧКИХ ОСОБИНА КОНТАКТНИХ
СОЧИВА ДОПИРАНИХ НАНОМАТЕРИЈАЛИМА

Ментор: др. Ђуро Коруга, Редовни професор Машински факултет Универзитета
у Београду

Потписани ___Наташа Милојевић___

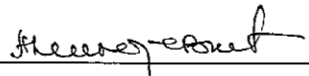
изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској
верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног**
репозиторијума Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског
звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум
одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне
библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 07.10.2013.



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

ОДРЕЂИВАЊЕ НИВОА КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ГЛУКОЗЕ У ВОДЕНИМ РАСТВОРИМА НА ОСНОВУ ПРОМЕНЕ ОПТИЧКИХ ОСОБИНА КОНТАКТНИХ СОЧИВА ДОПИРАНИХ НАНОМАТЕРИЈАЛИМА

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, ___07.10.2013.

