

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/75



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	L2-4122
Naslov projekta	Mikrosistem za uvajanje zdravila
Vodja projekta	1926 Slavko Amon
Tip projekta	L Aplikativni projekt
Obseg raziskovalnih ur	8427
Cenovni razred	B
Trajanje projekta	07.2011 - 06.2014
Nosilna raziskovalna organizacija	1538 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	312 Univerzitetni klinični center Ljubljana 341 MIKROIKS, mikroelektronski inženiring, konzultacije in servis, d.o.o.
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	2 TEHNIKA 2.09 Elektronske komponente in tehnologije 2.09.01 Materiali za elektronske komponente
Družbeno-ekonomski cilj	13.02 Tehnološke vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)
Raziskovalno področje po šifrantu FOS	2 Tehniške in tehnološke vede 2.02 Elektrotehnika, elektronika in informacijski inženiring

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

2. Povzetek raziskovalnega projekta¹

SLO

Izhodišče raziskav projekta Mikrosistem za uvajanje zdravila so bile mikrosistemske tehnologije razvite v LMSE in izvedene analize v smislu primernosti materialov, procesne kompatibilnosti in biološke kompatibilnosti materialov, medijev in objektov vnosa. Zasnovali in zgradili smo ključne komponente sistema (rezervoar, mikročrpalka,

mikroinjektorski čip) in jih povezali najprej v diskretni kasneje pa v integrirani sistem. Načrtali in izdelali smo tri tipe polnih in tri tipe votlih silicijevih mikroigel v obliki cilindra s premerom med 100 in 120 μm , notranjo prepustno odprtino 50 μm , višino med 150 in 300 μm ter razporejene v polja reda 10 x 10. Mikroigle smo izdelali v MEMS tehnologiji. Razvili smo vrsto postopkov v kombinaciji izotropnega in usmerjenega globokega reaktivnega ionskega jedkanja (DRIE). Za ovrednotenje učinkovitosti mikroigel pri penetraciji vrhnjice kože (epidermisa) in učinkovitosti vnosa je bilo zasnovanih več posrednih in vitro, kasneje pa tudi in vivo testnih metod. Za testiranje smo razvili prototipe aplikatorjev na osnovi polnih mikroigel ter prototipe mikroinjektorskih čipov na osnovi votlih mikroigel. Raziskali smo mehanske lastnosti, načine spajanja, postopke sterilizacije, več načinov pritrdjevanja prototipov in pripravo površin tkiv za izboljšanje stabilnosti vnosa in izkoristka. S tehniko barvanja vstopnih mest z barvnimi markerji smo kvalitativno potrdili povečano prepustnost epidermisa za pospešeno difuzijo barvila v tkivo. Impedancijske meritve z elektrodo izdelano iz metaliziranih mikroigel-(Cr/Au) je dodatno kvantitativno potrdila prodor mikroigel skozi zgornjo roženo plast kože. Z gravimetrično metodo čezkožnega vnosa fiziološke raztopine smo ugotovili, da je učinkovitost vnosa odvisna od hitrosti odmerjanja (do 90% učinkovitost za pretoke 1-2 $\mu\text{l}/\text{min}$ in le 20% do 30% učinkovitost za pretoke 20-30 $\mu\text{l}/\text{min}$) in da je to posledica difuzijsko omejenega procesa transporta in iztekanja raztopine na meji koža-mikroigle. Klinično preizkušanje čezkožnega uvajanja inzulina (Novorapid TM 100) in vivo je bilo izvedeno na Kliničnem oddelku za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, UKC Lj na treh zdravih osebah v 5 ločenih testiranjih. Ugotovljen je bil časovno zakasnen vnos v cirkulatorni sistem, primeren predvsem za kritje bazalnih potreb pacienta. Poleg omenjenih ugotovitev se je pokazalo, da v nobenem primeru ni prišlo do mehanskih poškodb oziroma mašenja mikroigel niti vnetij tkiva na mestih aplikacije. Na podlagi razvoja in testiranja diskretnih komponent in diskretnega sistema smo zgradili in patentirali inovativni integriran mikrodozirni sistem (IMDS). Sistem smo okarakterizirali pri tlačno neobremenjenem izhodu. Ustreznost sistema se je pokazala v konstantnem iztočnem pretoku(+4%) za pretoke v področju med 1 in 20 $\mu\text{l}/\text{min}$. V fazi raziskav smo vzpostavili sodelovanje s številnimi raziskovalnimi in industrijskimi inštitucijami v okviru možnih aplikacij.

ANG

Research work on the project "Microsystem for transdermal drug delivery" was based on advanced microsystem technology available in LMSE. Analyses were carried out in terms of the applied advanced materials, fabrication process compatibility and biocompatibility of materials. The key components of the system (reservoir, micropump, microinjector chip with microneedles array) were designed built and characterized. Realized components were first coupled into a discrete micro system and later composed into an integrated, wearable system. Designed and fabricated were three types of solid and three types of hollow silicon microneedles, in the form of a cylinder with diameter between 100 and 120 μm , opening lumen of 50 μm , height between 150 and 300 μm and array size of 10x10 microneedles. Microneedles were made with MEMS technologies using a series of developed process techniques, combining isotropic and directional deep reactive ion etching (DRIE). For evaluation of microneedle penetration effectiveness into epidermis of the skin, prototype applicators and microinjector chips on the basis of solid and hollow microneedles were developed, respectively. Mechanical properties, bonding methods, sterilization procedures and several approaches of prototype attachments, as well as pretreatment of tissues were investigated to optimize the stability and efficiency of drug delivery. By applying the technique of staining microneedle entry points with colored markers, increased permeability of the epidermis and enhanced diffusion of the dye was qualitatively confirmed. Microneedle penetration was further quantitatively confirmed by introduction of skin impedance measurements, using metallized Cr/Au microneedle array electrodes. Transdermal delivery of saline solution by hollow

microneedle array was evaluated by gravimetric method. It was found that the efficiency of entry depends on the substance flow rate (up to 90% efficiency for flows 1-2 $\mu\text{l}/\text{min}$, and only 20% to 30% efficiency for flows 20-30 $\mu\text{l}/\text{min}$). This is mainly due the diffusion-limited transport process within uppermost layers of the skin and leakage of the solution at the skin-microneedle interface. Clinical testing of transdermal delivery of insulin (Novorapid TM 100) in vivo was conducted on three healthy, voluntary subjects in 5 separate tests. Time-delayed entry into the circulatory system was determined, indicating adequate efficiency to cover the basal needs of the patient. It has been shown that in all cases, neither mechanical damage and/or clogging of microneedles, nor tissue inflammation at the sites of injections were found. Based on the development and testing of discrete components and discrete system, we have built and patented an innovative integrated microdosing system (IMDS). The system was characterized at unloaded output and the appropriateness of the system was confirmed by the obtained constant outlet flow ($\pm 4\%$) for flows in the range of 1-20 $\mu\text{l}/\text{min}$.

3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu²

Mikrosistemi za čezkožno brezbolečinsko uvajanje zdravil preko mikroigel predstavljajo nov, učinkovit pristop, alternativo konvencionalnemu podkožnemu vnosu z injekcijsko iglo.

Izhodišče raziskav so bile mikrosistemske tehnologije razvite v LMSE in izvedene analize v smislu primernosti materialov, procesne kompatibilnosti in biološke kompatibilnosti materialov, medijev in objektov vnosa. Zasnovali in zgradili smo ključne komponente sistema (rezervoar, mikročrpalka, mikroinjektorski čip) in jih povezali najprej v diskretni kasneje pa v integrirani sistem.

Mikroigle so polne ali votle ostre tridimenzionalne mikromehanske strukture, visoke tipično nekaj sto mikrometrov. Načrtali in izdelali smo tri tipe polnih in tri tipe votlih silicijevih mikroigel v obliki cilindra s premerom med 100 in 120 μm , notranjo prepustno odprtino 50 μm in višino med 150 in 300 μm . Vrh mikroigel je lahko neobdelan (top) ali ostren, pri votlih mikroiglah pa je pomembna tudi lega iztoka. Pri slednjih je vrh top, delno ostren, zaključen s trikotno oblikovano strukturo (rezilom) ali z ostro konico ($<1 \mu\text{m}$). Prvi in drugi tip votlih mikroigel je enostavnejši za izdelavo, vendar dovzetnejši za mašenje zaradi lege iztoka na mestu vboda. To slabost reši tretji tip ostrih mikroigel z iztokom pomaknjenim pod vrh debla. Mikroigle smo izdelali v MEMS tehnologiji. Razvili smo vrsto postopkov v kombinaciji izotropnega in usmerjenega globokega reaktivnega ionskega jedkanja (DRIE). Standardni dvokoračni Bosch postopek smo optimizirali, nadgradili z večstopenjskim zračnim procesom in vpeljali trokoračni Bosch proces. Tako smo izboljšali usmerjenost in selektivnost jedkanja specifičnih igelnih struktur. Za karakterizacijo dimenzij in oblik mikroigel je bila v fazi izdelave uporabljena optična in vrstična elektronska mikroskopija.

Za nadaljnjo uporabo in testiranje smo v sodelovanju s skupino Mikroiks razvili prototipe aplikatorjev na osnovi polnih mikroigel ter prototipe mikroinjektorskih čipov. Mikroinjektorski čipi temeljijo na čipu votlih mikroigel, na zadnji strani anodno spojenim s steklenim pokrovom (Pyrex). Sredinska poglobitev v steklu ima funkcijo razdelilnika in zalogovnika. Raziskali smo mehanske lastnosti, načine spajanja, postopke sterilizacije, več načinov pritrjevanja prototipov in pripravo površin tkiv za izboljšanje stabilnosti vnosa in izkoristka. Za ovrednotenje učinkovitosti mikroigel pri penetraciji vrhnjice kože (epidermisa) in učinkovitosti vnosa je bilo zasnovanih več posrednih in vitro, kasneje pa tudi in vivo testnih metod. Za potrebe testiranja prototipov in vivo je sodelujoča RO, Mikroiks d.o.o. izvajala sterilizacijo prototipov v zato namensko razvitem postopku toplotne sterilizacije v avtoklavu. S tehniko barvanja vstopnih mest z barvnimi markerji smo raziskali učinkovitost penetracije mikroigel v mrtvo živalsko in živo človeško kožo. Z optično analizo področij mikropoškodb v koži smo ugotovili selektivno in homogeno obarvanje celotnega polja mikropoškodb, kar je kvalitativno potrdilo povečano prepustnost epidermisa za pospešeno difuzijo barvila v tkivo. Za dodatno ovrednotenje penetracije smo uvedli impedančno meritev z elektrodo metaliziranih mikroigel (Cr/Au).

Uporaba mikroigelne elektrode v primerjavi s ploskovno Au elektrodo je pokazala konsistentno nižje absolutne vrednosti impedance (do 2x), kar je pomemben kvantitativni dokaz prodora mikroigel skozi zgornjo roženo plast kože. Za ovrednotenje učinkovitosti čezkožnega vnosa fiziološke raztopine smo uvedli kvantitativno gravimetrično metodo. Tehtali smo ostanek raztopine, zajete s površine kože po injiciranju. Raziskave so pokazale, da je učinkovitost vnosa odvisna od hitrosti odmerjanja. Določili smo do 90% učinkovitost za pretoke 1-2 μ l/min in le 20% do 30% učinkovitost za pretoke 20-30 μ l/min. Slednje je posledica difuzijsko omejenega procesa transporta in iztekanja raztopine na meji koža-mikroigle. Klinično preizkušanje čezkožnega uvajanja insulina (NovorapidTM 100) *in vivo* je bilo izvedeno na Kliničnem oddelku za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, UKC LJ na treh zdravih osebah (področje vnosa: zunanji predel nadlakti) v 5 ločenih testiranjih. Po načelu referenčnega pristopa smo insulin najprej uvajali s konvencionalno podkožno metodo in analizirali nivo insulina, glukoze in C peptidov v krvi. V naslednjih eksperimentih smo istim subjektom odmerjali insulin preko izdelanega diskretnega mikrodozirnega sistema. Odmerjanje insulina preko mikroigel je bilo izvedeno s pretokom 3E/min (1E= 10 μ l). Injicirani odmerki so znašali med 8E in 20E, ocenjen realni sprejet odmerek pa je bil med 2.4E-8E. Nivo znižanja glukoze v krvi je bil v obeh primerih določljiv, a precej nižji glede na kontrolni subkutani vnos (<10%). To je bila predvsem posledica že omenjenega iztekanja insulina na meji koža-mikroigle. Časovni potek spreminjanja nivoja glukoze v krvi je pokazal, da je znižanje nivoja glukoze po vnosu insulina preko mikroigel časovno zakasnjeno, kar kaže na difuzijsko omejen proces. Slednje ni ovira v primeru kontinuiranega odmerjanja majhnih odmerkov v daljših časovnih intervalih, kot npr. pri kritju bazalnih potreb bolnikov po insulinu. Dokazali smo, da v nobenem primeru ni prišlo do lomov ali poškodb mikroigel, mašenja, infekcij ali inflamacij na mestih aplikacije, kar potrjuje ustreznost izbora materialov in pristopov. Cilindrske mikroigle z delno zaključenim vrhom so se izkazale kot funkcionalno enakovredne tehnološko bolj zahtevnima tipoma.

Na podlagi razvoja in testiranja diskretnih komponent smo zgradili diskreten sistem (rezervoar, črpalka, mikroinjektorski čip) za eksperimentalno čezkožno uvajanje fiziološke raztopine v biološko tkivo. Za pogon fluida (črpalko) smo uporabili avtomatsko dozirno brizgo. Določili smo osnovne parametre sistema (mikroinjekcijski čip v interakciji z biološkim tkivom) za kontinuirano in stabilno uvajanje raztopine *in vivo*. Spoznanja smo izkoristili v razvoju namenske piezoelektrične peristalske mikročrpalke z visoko tlačno zmogljivostjo, sposobnostjo samopolnjenja in sposobnostjo črpanja dvofaznih medijev. Mikročrpalko sestavlja sendvič treh plasti (stekleni substrat/PDMS/tanka steklena membrana), PZT aktuator in fluidna priključka. Stekleni substrat nosi aktivne komponente in omogoča dovod in iztok fluida. Zaradi pogostih zahtev po kontinuiranem vnosu manjših odmerkov (npr. bazalni vnos insulina) smo presek iztočnega fluidnega kanala osnovne strukture zmanjšali za en velikostni razred. S tem smo po analogiji tokovnega generatorja povečali hidravlično upornost črpalnega sistema, s čimer smo omejili in stabilizirali pretočno zmogljivost črpalke iz prvotnih 200 μ l/min na 20 μ l/min. Slednje ni ohromilo tlačne zmogljivosti, samopolnilnosti ali sposobnosti črpanja dvofaznega medija. Postopna optimizacija in miniaturizacija mikročrpalke je omogočila njeno integracijo v integrirani mikrodozirni sistem (IMDS). IMDS sestavljajo fluidni rezervoar z nepovratnim polnilnim ventilom, namensko razvita piezoelektrična mikročrpalka in mikroigeln čip (5mm x 5mm z 10 aktivnimi mikroiglami velikosti 200 μ m). Fluidni rezervoar je zgrajen iz dveh različno debelih plasti polydimethylsiloxane (PDMS) elastomera. V debelejšo plast je izdelana odprtina, ki z debelino elastomera določa prostornino rezervoarja. Tanjša elastomerna plast služi kot upogljiva opna (tanka prožna membrana), ki fluidu omogoči odtekanje iz zatesnjenega rezervoarja že ob nizkem sesalnem podtlaku črpalke. Elastomerni plasti sta med seboj kemijsko spojeni na substrat. Na izhodno odprtino se po enakem postopku spoji silicijev mikroigeln čip (površinska aktivacija v kisikovi plazmi). Izdelan rezervoar prostornine 400 μ l zadošča za odmerjanje 40 enot insulina.

Analize, simulacije in karakterizacije polja mikroigel so pokazale primernost manjšega, redkejšega polja z 10-20 mikroiglami za vnose fluida v razredu nekaj mikrolitrov na minuto. Takšna implementacija omogoča nižjo ceno sistema in učinkovito penetracijo že

ob majhni stični sili. Zatesnjen rezervoar predstavlja tlačno breme. Pokazali smo, da 700 µm debela elastomerna opna rezervoarja predstavlja veliko tlačno breme, enakovredno 1/3 tlačne zmogljivosti črpalke. Ponavljajoče meritve v daljšem časovnem intervalu (5 mesecev) so pokazale, da elastičnost tako izdelane membrane s časom pada. Dolgoročno mehansko stabilnost membrane in nizek tlačni padec (< 10 mbar, 1/30 tlačne zmogljivosti mikročrpalke) pri popolnem izčrpanju rezervoarja smo zagotovili s tanjšo membrano (75 µm) in modifikacijo postopka priprave elastomera. Raziskave so pokazale, da je potrebno povečati priporočeno razmerje elastomera na 30:1 (baza : trdilec) in elastomerno opno po vgraditvi temperaturno starati (150 °C, 6 ur). IMDS smo okarakterizirali pri tlačno neobremenjenem izhodu. Ustreznost rezervoarja in igel se je odrazila v konstantnem (+/-4%) iztočnem pretoku. Rezervoar se polni z injekcijsko brizgalko preko nepovratnega ventila. Visoka sesalna zmogljivost črpalke je omogočila polnjenje predhodno izpraznjenega rezervoarja (izčrpan zrak) v izogib pojava zraka v sistemu. Zaradi spremenljivega hidravličnega bremena realnega sistema (mikroigle v interakciji z biološkim tkivom) je natančno odmerjanje moč doseči le v povratni zanki s senzoriko in elektronskim regulatorjem. To je predmet nadaljnjih raziskav. Podajamo dve možni rešitvi, prvo za kontroliran injiciran pretok, drugo za kontroliran injiciran odmerek. V prvem primeru je potreben merilnik pretoka, ki ga bo v predlagan sistem težko integrirati. V drugem primeru zadostuje, da pacient prejme predpisan odmerek v daljšem časovnem okviru. Predlagamo spremljanje izpraznjenosti stisljivega rezervoarja preko merjenja tlaka v rezervoarju. Mikrokrmilnik na podlagi njune medsebojne odvisnosti podane v tabeli krmili mikročrpalko, dokler se ne doseže želen odmerek.

Uporaba sistema IMDS, njegovih diskretnih komponent ter prototipov aplikatorjev in mikroinjektorskih čipov ni omejena zgolj na aplikacijo diabetesa. Zato smo v dogovoru s sofinancerjem (Bioiks d.o.o.) z namenom testiranja potencialnih možnosti za nastop na svetovnem tržišču, vzpostavili sodelovanje s številnimi raziskovalnimi in industrijskimi inštitucijami v okviru konkretnih aplikacij: LEK Novartis LJ, Friulchem spa, Vivaro, Italija, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, Italija, Medicinska fakulteta UL, Onkološki inštitut LJ, Kozmetika Longer, NIB LJ.

4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev³

Ocenjujemo, da je program dela na raziskovalnem projektu realiziran v celoti.
Ocenjujemo, da so zastavljeni cilji raziskovalnega projekta realizirani v celoti.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁴

V času izvajanja se program raziskovalnega projekta ni spreminjal.
V času izvajanja raziskovalnega projekta se sestava projektne skupine ni spreminjala.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	8160596	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Eksperimentalna študija temperaturno obdelanih tankih plasti Ti/Pt in lastnosti temperaturnega senzorja na silicijevi mikrofluidni platformi	
	ANG	Experimental study of heat-treated thin film Ti/Pt heater and temperature sensor properties on a Si microfluidic platform	
Opis	SLO	Raziskan je bil vpliv termičnega napuščanja napršenih Ti/Pt plasti na spremembo električne upornosti. Ugotovljen je bil tudi porast temperaturnega koeficienta upornosti (TCR) s temperature napuščanja za izdelane tankoplastne Ti/Pt grelce in senzorske upore. Narejena je bila mikrostrukturalna analiza z AES in AFM metodama, ki sta pokazali, da se prične rekristalizacija in rast zrn že pri 500 °C, kar sovпада z	

			ugotovljenimi električnimi lastnostmi. Ugotovljeno je bilo, da dodatni izolacijski ukrepi mikrofluidnega sistema močno zmanjšajo porabo moči Ti/Pt grelcev, obenem pa podaljšajo termični časovni odziv sistema.
		ANG	Thermal annealing of deposited Ti/Pt layers in the temperature range of 300-700°C was investigated revealing strong impact on the Ti/Pt resistivity. Furthermore, it was determined that temperature coefficient of resistance (TCR) for Ti/Pt temperature sensors and the heater increased with the annealing temperature. Microstructural analysis of deposited and annealed Ti/Pt layers carried out by AES and AFM revealed that recrystallization followed by grain growth process of heat treated Ti/Pt layers started at around 500°C and correlated well with the behavior of electrical properties. Additional insulation steps of assembled microfluidic platform further reduced the power consumption, but also increased the time response of the microfluidic reactor.
	Objavljeno v		Institute of Physics Publishing; Journal of micromechanics and microengineering; 2011; Vol. 21, no. 2; str. 1-10; Impact Factor: 2.105; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.301; A': 1; WoS: IQ, NS, OA, PM, PU; Avtorji / Authors: Resnik Drago, Vrtačnik Danilo, Možek Matej, Pečar Borut, Amon Slavko
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS ID	9729620	Vir: COBISS.SI
2.	Naslov	SLO	Trakasta mikropregadna črpalka
		ANG	A strip-type microthrottle pump
	Opis	SLO	V članku je predlagana geometrijska modifikacija mikropregadne črpalke. Pravokotna oblika mikročrpalke je primerna za realizacijo na LOC sistemu. Sistem trakastih mikročrpalke za paralelno (vendar individualno) črpanje kapljev in zagotavlja boljšo izrabo prostora v primerjavi z sistemom klasičnih mikročrpalke z diskastim aktuatorjem. V simulacijskem okolju COMSOL smo sestavili sklopjen 3D elektromehanskofluidni model črpalke, ki ga odlikuje hiperelastični MooneyRivlin model za PDMS elastomer, vpeljava inercije v model kapljev in vpeljava robnega pogoja idealnega lepênja kapljevine na stene kanala. Model je omogočil virtualno prototipiranje naprave, natančno analizo delovanja in optimizacijo ključnih geometrijskih parametrov.
		ANG	This article reports a novel striptype microthrottle pump with a rectangular actuator geometry, with more efficient chip surface consumption compared to existing micropumps with circular actuators. Due to the complex structure and operation of the proposed device, determination of detailed structural parameters is essential. Therefore, we developed an advanced, fully coupled 3D electrofluidsolid mechanics simulation model in COMSOL that includes fluid inertial effects and a hyperelastic model for PDMS and noslip boundary condition in fluidwall interface. Numerical simulations resulted in accurate virtual prototyping of the proposed device, detailed operation analysis and optimization of crucial geometrical parameters.
	Objavljeno v		MDPI; Sensors; 2013; Vol. 13, no. 3; str. 3092-3108; Impact Factor: 2.048; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.432; A': 1; WoS: EA, HQ, OA; Avtorji / Authors: Pečar Borut, Vrtačnik Danilo, Resnik Drago, Možek Matej, Aljančič Uroš, Dolžan Tine, Amon Slavko, Križaj Dejan
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	8972116	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Vgrajena mehanska napetost v tankih plasteh PECVD depozicije
		ANG	Residual stress in thin films PECVD depositions

4.	Opis	SLO	Članek prikazuje rešitve za kontrolo vgrajenih mehanskih napetosti v tankih filmih deponiranih v PECVD reaktorju in nekatere MEMS aplikacije. Analizirane so bile plasti amorfne silicija, amorfne silicijevega karbida in amorfne silicijevega nitrida. Glavni analizirani parametri so bili: temperatura depozicije, sestava plinov, vrednosti in način visokooziroma nizkofrekvenčne moči. Pokazalo se je da RF frekvenčni plazemski način (13.56 MHz oziroma 400 kHz) predstavlja glavni vpliv na vgrajene mehanske napetosti v filmih.	
		ANG	The paper presents solutions for residual stress control in thin films deposition on plasma enhanced chemical vapor depositions (PECVD) reactors and some MEMS applications. The main layers analyzed are: amorphous silicon, amorphous silicon carbide and amorphous silicon nitride. The main parameters analyzed are the temperature of the deposition process, pressure, gas composition, as well as the value of the power and the power mode (high frequency 13.56 MHz or low frequency – 400 KHz. The RF frequency mode presents a major influence of residual stress: in low frequency mode a relatively high compressive stress is achieved due to ion bombardment and, as a result, densification of the layer is achieved.	
	Objavljeno v		INOE 2000; Journal of Optoelectronics and Advanced Materials; 2011; Vol. 13, no. 4; str. 387-394; Impact Factor: 0.457; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.27; WoS: PM, SY, UB; Avtorji / Authors: Iliescu Ciprian, Vrtačnik Danilo, Amon Slavko	
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS ID		9933140	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Triton X100 za izboljšanje zanesljivosti mikročrpalke pri črpanju dvofaznega medija	
		ANG	Triton X-100 as an effective surfactant for micropump bubble tolerance enhancement	
	Opis	SLO	V prispevku predstavljamo metodo za preprečevanje odpovedi mikročrpalke v primeru črpanja mešanice kapljevine in plina in izboljšanje omočljivosti pri začetnem polnjenju z medijem. Boljša omočljivost prepreči nastanek zračnih žepov pod membrano in omogoči začetni zagon mikročrpalke. Metoda temelji na dodajanju majhnih količin sredstva za zmanjševanje površinske napetosti (Triton X100) neposredno v medij. Izdelali smo PZT difuzorsko mikročrpalčko s stekleno membrano, ki nam je omogočila opazovanje mešanja kapljevine in plina med njenim delovanjem. Dodajanje majhnih količin sredstva za zmanjševanje površinske napetosti v črpan medij povzroči pod vplivom nihajoče membrane razpad plinskih mehurčkov v množico manjših mehurčkov, ki lažje zapustijo mikročrpalčko.	
		ANG	Improvement of bubble tolerance and priming in micropumps based on Triton X100 surfactant is investigated. Transparent membrane piezoelectric micropumps were fabricated. Precise air volumes were introduced into the micropump chamber to emulate micropump bubble disturbance. Micropump recovery time decreased with increased addition of Triton X100 surfactant between 50100 ppm. Effective recovery is mainly a consequence of the air bubble dispersion into a foam of small bubbles. Small bubbles are then readily removed by liquid flow, leading to significant enhancement of micropump bubble tolerance.	
	Objavljeno v		Strokovno društvo za mikroelektroniko, elektronske sestavne dele in materiale; Informacije MIDEM; 2013; Letn. 43, št. 2; str. 103-110; Impact Factor: 0.369; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.521; WoS: IQ, PM; Avtorji / Authors: Pečar Borut, Resnik Drago, Možek Matej, Aljančič Uroš, Dolžan Tine, Amon Slavko, Vrtačnik Danilo	
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek	

5.	COBISS ID		8473940	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Silicijeve mikrostrukture	
		ANG	Silicon microstructures	
	Opis	SLO	Podan je bil pregled tehnologij za mikroobdelavo, ki se uporabljajo pri izdelavi silicijevih mikrostruktur. Osnovne tehnologije mikroobdelave, kot so različne metode jedkanja silicija (izotropno, anizotropno, mokro, suho, ...), jedkanje drugih pomembnih materialov (Pyrex steklo, Borofloat steklo, ipd), kot tudi anodno bondiranje so bile obravnavane. Kot ilustracija uporabe omenjenih tehnologij je bil podan pregled mikrostruktur izdelanih v LMSE kot npr. mikročrpalk, mikroreaktorjev skupaj s karakterizacijo in področji uporabe le teh.	
		ANG	An overview of micromachining technologies for the fabrication of silicon microstructures was given. Basic micromachining technologies such as various etching methods of silicon (isotropic, anisotropic; dry, wet) and etching of other important materials (Pyrex glass etc.), anodic bonding, etc. was discussed. For an illustration of microstructures fabrication by micromachining procedures, a review of microstructures fabricated in LMSE such as micropumps and microreactors, together with their characteristics and applications, was given.	
	Objavljeno v		MIPRO; Proceedings; MIPRO ...; 2011; Str. 27-36; Avtorji / Authors: Amon Slavko, Vrtačnik Danilo, Resnik Drago, Možek Matej, Aljančič Uroš, Pečar Borut	
Tipologija		1.06 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci (vabljeni predavanje)		

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁶

	Družbeno-ekonomski dosežek			
1.	COBISS ID		0000	Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO	Nosljiv integrirani mikrodozirni sistem s poljem silicijevih mikroigel za transdermalni vnos zdravil	
		ANG	Integrated wearable transdermal drug delivery microdosing system employing silicon microneedle array	
	Opis	SLO	Izum rešuje tehnični problem realizacije avtonomnega nosljivega integriranega mikrodozirnega sistema za transdermalni vnos zdravil z vgrajeno dozirno mikročrpalko, stisljivim rezervoarjem z nepovratnim polnilnim ventilom, mikroinjekcijskim čipom s poljem votlih mikroigel in mikrofluidnimi povezavami. Mikrodozirni sistem se na kožo pritrdi z obližem. Zgrajen je iz elastomera, stekla, silicija in piezoelektričnega aktuatorja. Aktivni deli sistema v stiku s fluidom so kemijsko spojeni (ni uporabljenih lepil) in zgrajeni iz biokompatibilnih materialov.	
		ANG	The invention solves implementation of autonomous integrated wearable transdermal drug delivery microdosing system comprising integrated dosing micropump, collapsible reservoir with non-return filling valve, silicon hollow microneedle array injection chip and microfluidic connections. Microdosing system is attached to the skin with patch adhesive layer. Fabrication materials include but are not limited to elastomer, glass, silicon and piezoelectric material. Microfluidic elements are covalently bonded (no adhesive layer) and fabricated on biocompatible materials.	
	Šifra		F.33	Patent v Sloveniji
	Po sklepu št. 31200-210/2014-5 z dne 24.7.2014 o objavi patentne prijave			

	Objavljeno v	št. P-201400210 bo Urad RS za intelektualno lastnino prijavo objavil v najkrajšem možnem času ter hkrati z njo objavil tudi podelitev patenta.		
	Tipologija	2.24 Patent		
2.	COBISS ID	9562708	Vir: COBISS.SI	
	Naslov	SLO	Načini mikroobdelave in realizacija senzorskih in aktuatorskih struktur	
		ANG	Micromachining approaches in realization of sensor and actuator structures	
	Opis	SLO	Prvi del vabljenega predavanja prinaša pregled pomembnih postopkov mikroobdelave in s tem povezanih senzorskih in aktuatorskih struktur. Podan je kritičen pogled na prednosti in slabosti konkretnih tehnoloških pristopov. Drugi del predavanja podaja princip in realizacijo temperaturnih Ti/Pt tankoplastnih senzorjev in mikrogrelcev. Poudarek je na mikrostrukturnih lastnostih tankih Ti/Pt plasti in predhodne toplotne obdelave ter vpliv na spremembe električne upornosti. Predstavljene so karakterizacijske metode za merjenje TCR in uporabnost pristopa v mikroreaktorjih. Zadnji del predavanja je osredotočen na piezoresistivne senzorje tlaka, tehnologijo izdelave, temperaturne kompenzacije s poudarkom na vplivu mehanskega stresa na tankih membranah na končne karakteristike senzorja.	
		ANG	The first part of the invited lecture provides overview of some important micromachining processes and related microstructures which are constitutional structures used for sensing and actuating. The limitations of certain technological approaches are discussed and explained.The second part of the presentation is dedicated to thin film Ti/Pt temperature sensors and microheaters with emphasis on microstructural properties, which affect the electrical resistance. Characterization methods are presented for extraction of TCR and dependency on the thermal annealing parameters. The fabrication process steps provide insight into the integration of temperature sensors and heater on Si platform for microreactor applications. Last part of the presentation focuses on the piezoresistive pressure sensor structure, giving detailed analysis of membrane fabrication process and important mechanical stress issues regarding the thin film deposited layers on the membrane.	
	Šifra	B.04 Vabljeno predavanje		
	Objavljeno v	Univeršitá degli Studii di Udine, Dipartimento di Ingegneria Elettrica, Gestionale e Meccanica; 2012; Avtorji / Authors: Resnik Drago, Aljančič Uroš, Vrtačnik Danilo, Možek Matej, Amon Slavko		
	Tipologija	3.14 Predavanje na tuji univerzi		
3.	COBISS ID	11767835	Vir: COBISS.SI	
	Naslov	SLO	Prof. dr. Slavko Amon, predstojnik Laboratorija za mikrosenzorske strukture in elektroniko (LMSE) na Fakulteti za elektrotehniko Univerze v Ljubljani	
		ANG	Prof.dr. Slavko Amon, Head of Laboratory of microsensor structures and electronics (LMSE), Faculty of Electrical Engineering, University of Ljubljana	
	Opis	SLO	Predstavljeno je bilo znanstveno raziskovalno delo v LMSE iz stališča uporabe le tega v Slovenski industriji ter obrtni dejavnosti. Poudarek je bil na naprednih tehnologijah s področja MEMS, ki višajo dodano vrednost modernih mikrostruktur, senzorjev ter aktuatorjev.	
		ANG	R&D activities in LMSE with the emphasis on their applicability in Slovenian industry as well as in Slovenian craft activities were presented. The main stress was given on advanced technologies from the field of MEMS, which add values to modern microstructures, sensors and actuators.	

4.	Šifra	F.18 Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Objavljeno v	Fakulteta za strojništvo, LASIM; Ventil; 2011; Letn. 17, št. 1; str. 6-9; Avtorji / Authors: Amon Slavko	
	Tipologija	1.22 Intervju	
	COBISS ID	9419092	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Numerično modeliranje piezoelektričnih trakastih mikropregadnih črpalk na osnovi elastomera
		ANG	Numerical simulation of SMTP piezoelectric micropump operation
	Opis	SLO	Predlagali smo geometrijsko modifikacijo mikropregadne črpalke. Pravokotna oblika mikročrpalke je zanimiva alternativa klasičnemu okroglemu dizajnu, hkrati pa primerna za realizacijo na LOC sistemu. Sistem trakastih mikročrpalk za paralelno (vendar individualno) črpanje kapljev in zagotavlja boljšo izrabo prostora v primerjavi z sistemom klasičnih mikročrpalk z diskastim aktuatorjem. Za podroben vpogled v delovanje mikročrpalke in optimizacijo ključnih geometrijskih parametrov je bilo razvito numerično modeliranje z metodo končnih elementov: v simulacijskem okolju COMSOL Multiphysic V4.2 smo sestavili sklopljen 3D elektromehanskofluidni model črpalke. Pozitiven povprečen simuliran iztok po eni periodi sinusnega vzbujevalnega signala in izmerjen pretok izdelanega prototipa so potrdili primernost modificirane geometrije.
		ANG	A modification of microthrottle (MT) pumps by geometry modifications of actuator (piezoelectric), membrane and cavity is proposed. One of the advantages of this approach is possibility of stacking the micropumps in parallel which would make this type of pumps appropriate for complex lab on chip devices, requiring simultaneous and separate pumping of several liquids. As a strong support in micropumps design and fabrication, a complete electro-fluid-solid mechanics coupling model for numerical simulation of strip type piezoelectric micro pump has been developed using finite element analysis software COMSOL Multiphysics V4.2. Numerical simulations revealed that although during one period of sinusoidal excitation period the pumped liquid volume is flowing in both directions, the net fluid volume at output after one period is nonzero (positive), resulting in successful fluid pumping. Fabricated prototype micropumps confirmed this conclusion.
	Šifra	F.18 Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Objavljeno v	MIDEM - Society for Microelectronics, Electronic Components and Materials; Proceedings; 2012; Str. 189-192; Avtorji / Authors: Pečar Borut, Križaj Dejan, Vrtačnik Danilo, Resnik Drago, Možek Matej, Aljančič Uroš, Dolžan Tine, Amon Slavko	
5.	Tipologija	1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci	
	COBISS ID	9524820	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Raziskava silicijevih mikroigel sistema za podkožen vnos zdravil
		ANG	Investigation of silicon microneedle transdermal drug delivery system
	Opis	SLO	V prispevku poročamo o raziskavi sistema za vnos zdravil, kot na primer inzulin, pod kožo na osnovi silicijevih mikroigel in mikročrpalk s piezoelektričnim vzbujanjem. Najprej smo proučili lastnosti kože in zahtevane odmerke, nato je predstavljen celoten sistem in posamezne komponente (injektorski čip, mikročrpalka, zalogovnik za zdravilo). Na osnovi pridobljenih podatkov smo načrtali in izdelali injektorski čip z mikroiglami. Sledi pregled razvoja in izdelave mikročrpalke s piezoelektričnim vzbujanjem ter karakterizacija fluidnih parametrov

		mikročrpalke. V nadaljevanju so predstavljene osnovne zahteve za zalogovnik zdravila, krmilno elektroniko in napajalnik. Na koncu je izračunan največji možen pretok skozi injektorski čip, na osnovi izmerjenih parametrov prototipne mikročrpalke.
	ANG	The paper reports on investigations of transdermal drug delivery system, based on silicon injector chip with silicon microneedles and PZT actuated micropump, for drug delivery such as insulin. First, basic skin properties and dosing requirements are reviewed. Next, the whole system and its basic components (injector chip, micropump, drug container) are discussed. Based on this, microneedle injector chip design and fabrication is proposed and realized. Following is the design and fabrication of PZT actuated micropump and fluidic parameters evaluation of fabricated micropumps. Basic requirements for drug container, control electronics and power supply parameters are presented next. Finally, maximum drug liquid flow, based on measured prototype micropump parameters, through the prototype injector chip is determined.
Šifra	F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)
Objavljeno v	MIDEM - Society for Microelectronics, Electronic Components and Materials; Proceedings; 2012; Str. 209-212; Avtorji / Authors: Dolžan Tine, Vrtačnik Danilo, Resnik Drago, Aljančič Uroš, Možek Matej, Pečar Borut, Janež Andrej, Urbančič-Rovan Vilma, Amon Slavko	
Tipologija	1.08	Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine²

F.06 Razvoj novega izdelka

- razvoj novega biomedicinskega izdelka »MC senzor« za merjenje mehanskega odziva skeletnih mišic skupaj s TMGBMC d.o.o.
- razvoj novega izdelka fotopletizmografski senzor za spremljanje mikrocirkulacije na vidnem živcu
- razvoj aplikatorjev s polji polnih mikroigel za čezkožni vnos zdravil
- razvoj mikroinjektorjev z votlimi mikroiglami za čezkožni vnos zdravil
- razvoj peristaltične mikročrpalke
- razvoj trakaste mikročrpalke
- razvoj mikrocilindrske mikročrpalke

F.08 Razvoj in izdelava prototipa

- razvoj in izdelava integriranega dozirnega mikrosistema

F.09 Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije

- postavljen vrhunski tehnološki postopek in oprema za globoko reaktivno ionsko jedkanje silicija
- razvoj novih tehnoloških procesov suhega izotropnega in usmerjenega reaktivnega ionskega jedkanje silicija
- razvoj in nadgradnja tehnološkega procesa spajanje silicija, stekla ter PMDS
- razvoj postopkov sterilizacije novih materialov
- razvoj postopka mehke fotolitografije za izdelavo PDMS odlitkov

E.01 Domače nagrade

- nagrada za 2. mesto na 6. Slovenskem forumu inovacij v Ljubljani: M.Makovec, U.Aljančič, R. Bošnjak: »Občutljivi kirurški retraktor«, (ID255)
- fakultetna Prešernova nagrada: D. Peruško, »Načrtovanje, izdelava in karakterizacija mikrosistema za kontrolo temperature v mikroprocesorju vodika«, mentorstvo doc.dr. M. Možek

-srebrno priznanje za inovacijo Gospodarske zbornice Dolenjske in Bele krajine za leto 2011: Inovacija procesa proizvodnje modulov sistema Hybimed® Wireless System s podjetjem HYB d.o.o.

Ostalo:

- 2 univerzitetna učbenika z recenzijo
- 2 mentorstvi in somentorstvo pri doktorski disertaciji
- 5 mentorstev pri diplomskem delu univerzitetnega študija
- 2 mentorstvi pri specialističnih delih
- 2 mentorstvi pri študentskih delih za Prešernovo nagrado
- 14 recenzij za mednarodne znanstvene revije ter mednarodne konference
- uredništvo 49th International Conference MIDE

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁸

9.1. Pomen za razvoj znanosti²

SLO

Pomen rezultatov izvedenih raziskav je tako v novih aplikativnih pristopih kot tudi v doprinosu k bazičnim znanjem na področju MEMS sistemov, kot so npr. vede o materialih, vede o mikrotehnologijah, mikrofluidika, numerično modeliranje, modifikacija površin in kemijsko spajanje materialov, difuzijski procesi pri vnosu substanc v biološka tkiva in drugo. Raziskave osnovnih pojavov, študij njihovih mehanizmov ter postavitev ustreznih modelov so vodili k novim spoznanjem, pomembnim za nadaljnji napredek na področju mikrosistemov. Rezultate opravljenega raziskovalnega dela smo objavili v ustreznih znanstvenih revijah in na mednarodnih znanstvenih konferencah.

ANG

The importance of obtained research results is in their applicative nature, but also as the contribution to the basic knowledge in various fields of MEMS structures such as material science, science of microtechnologies, microfluidics, numerical modeling, surface modification and chemical bonding, diffusion processes of substances in biological tissues and others. Performed research on these phenomena, revealing their basic mechanisms and establishing appropriate models, have led to new microstructure approaches, important for further progress in the field of microsystems. Obtained research results were published in appropriate scientific journals and international conferences.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹⁰

SLO

Rezultati opravljenih raziskav bodo, kot je razvidno iz obstoječih študij in napovedi glede nadaljnjega razvoja znanosti in tehnologij na področju naprednih mikrostruktur, nedvomno močno vplivali na nadaljnji napredek slovenskega gospodarstva, kot npr. pri spodbujanju produktivnosti, konkurenčnosti in gospodarske rasti, v izboljšanih proizvodih in procesih, v raznih ključnih tehnologijah s povišano dodano vrednostjo, v obvladovanju novih naprednih sistemov in storitev za uporabnike ter v novih metodah dela. Diseminacija rezultatov med trajanjem projekta in po njem na nivoju univerzitetnega in specialističnega študija ter vključevanje študentov in inženirjev v naše eksperimentalno delo in v druge projekte sta dva od pomembnih izpolnjenih ciljev projekta z vidika izobraževanja kadrov za potrebe industrijskih partnerjev. V okviru projekta opravljeno raziskovalno delo na področju mikrostruktur in mikroelektromehanskih sistemov (MEMS) za biomedicinske aplikacije je omogočilo razvoj novih visokih tehnologij ter mikrodozirnih metod. Ugotovljene so bile potencialne možnosti za širitev pridobljenih rezultatov in znanj na razna ključna področja slovenske industrije, kot npr. na področje (bio)medicine, farmacije, živilske tehnologije, kemijskega procesnega inženirstva, kozmetike in druge. Osvojena znanja bodo omogočila izdelavo naprednih MEMSov na omenjenih področjih z lastno, napredno slovensko tehnologijo. Uspešno interdisciplinarno povezovanje znanj med sodelujočimi partnerji na projektu predstavlja zelo močno osnovo za nadaljnje delo v novih okvirjih sodelovanja. Pomemben preboj smo dosegli tudi na področju komuniciranja s širšim krogom potencialnih uporabnikov

preko predstavitev in promocijskih materialov za razne institucije in podjetja doma in v tujini, ki se ukvarjajo z biomedicinskimi, biološkimi ter sorodnimi znanostmi in produkti. Ugoden odziv na omenjene akcije se že odraža na novih področjih sodelovanja, kar je ponekod že v teku.

ANG

As evident from existing studies and forecasts on further development in microstructures science and technology, obtained research results will have also strong impact on progress of economy in Slovenia, such as productivity increase, competitiveness and economic growth, and key technologies advancement leading to improved products and processes with high added value. Dissemination of project results to students at university level and in specialized training courses, the inclusion of students and engineers in our experimental work and in other projects are most important project objectives, also from the aspect of staff high-tech training to meet the needs of our industrial partners. Research in the field of microstructures and microelectromechanical systems (MEMS), e.g. for biomedical applications has enabled the development of advanced microdosing technologies and methods. In addition, potential opportunities were identified for Slovenia key areas of the future, such as in the field of medicine, pharmaceuticals, biotechnology, biochemistry, cosmetics and others. Upgraded knowledge will enable the fabrication of advanced MEMS with our own Slovenian technology. Successful interdisciplinary linking of knowledge between partners involved in the project represents a very strong basis for further work within the new cooperation frameworks. A significant breakthrough was also achieved in the area of communication with a wider range of potential users, through presentations and promotional materials, addressed to the institutions and companies in Slovenia as well as worldwide. Positive reply on these activities is already indicating possible new areas of cooperation.

10. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!

Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri projektu, katere konkretne rezultate ste dosegli in v kakšni meri so doseženi rezultati uporabljeni

Cilj		
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen bo v naslednjih 3 letih

	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih ▼
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen ▼
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih ▼
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen ▼
	Uporaba rezultatov	V celoti ▼
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen ▼
	Uporaba rezultatov	V celoti ▼
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen ▼
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih ▼
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen ▼
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih ▼
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen ▼
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih ▼
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen ▼
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih ▼
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen ▼
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih ▼
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	▼
	Uporaba rezultatov	▼

F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	

	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen

	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih ▼
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen ▼
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih ▼
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	▼
	Uporaba rezultatov	▼

Komentar

--

11.Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!
Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☒	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☒	
G.01.03.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	☐	☐	☐	☒	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	☐	☐	☒	☐	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	☐	☐	☒	☐	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	☐	☐	☐	☒	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	☐	☐	☒	☐	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	☐	☐	☐	☒	
G.02.07.	Večji delež izvoza	☐	☐	☒	☐	
G.02.08.	Povečanje dobička	☐	☐	☒	☐	
G.02.09.	Nova delovna mesta	☐	☐	☒	☐	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	☐	☐	☒	☐	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	☐	☐	☒	☐	
G.02.12.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	☐	☐	☐	☒	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	☐	☐	☐	☒	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	☐	☐	☐	☒	

G.03.04.	Drugo:		☐	☐	☐	☐	
G.04	Družbeni razvoj						
G.04.01.	Dvig kvalitete življenja		☐	☐	☐	☒	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja		☐	☐	☒	☐	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave		☐	☐	☒	☐	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti		☐	☐	☒	☐	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe		☐	☐	☒	☐	
G.04.06.	Drugo:		☐	☐	☐	☐	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete						
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj						
G.07	Razvoj družbene infrastrukture						
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura		☒	☐	☐	☐	
G.07.02.	Prometna infrastruktura		☒	☐	☐	☐	
G.07.03.	Energetska infrastruktura		☒	☐	☐	☐	
G.07.04.	Drugo:		☐	☐	☐	☐	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva						
G.09.	Drugo:						

Komentar

--

12.Pomen raziskovanja za sofinancerje¹¹

	Sofinancer		
1.	Naziv	Bioiks d.o.o	
	Naslov	Stegne 11, 1000 Ljubljana	
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:	100.316	EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:	27	%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja		Šifra
	1.	Znanstvena dela	A.01
	2.	Patent	F.33
	3.	Kongresi	B.03
	4.	Prenosi v prakso	F.09
	5.	Razstave in sejmi	F.28
	Ad 1 Znanstvena dela		
	1. PEČAR, Borut in ost. A strip-type microthrottle pump : modeling, design and fabrication. Sensors, ISSN 1424-8220, 2013, vol. 13, no. 3, str. 3092-3108, ilustr. http://www.mdpi.com/1424-8220/13/3/3092/pdf ,		

	Komentar	doi: 10.3390/s130303092. [COBISS.SI-ID 9729620] 2. PEČAR, Borut, in ost.. Triton X-100 as an effective surfactant for micropump bubble tolerance enhancement = Triton X-100 za izboljšanje zanesljivosti mikročrpalke pri črpanju dvofaznega medija. Informacije MIDEM, ISSN 0352-9045, jun. 2013, letn. 43, št. 2, str. 103-110, ilustr. http://www.midem-drustvo.si/Journal%20papers/MIDEM_43(2013)2p103.pdf. [COBISS.SI-ID 9933140] Ad 2 Podeljen patent: VRTAČNIK, Danilo, PEČAR, Borut, RESNIK, Drago, ALJANČIČ, Uroš, DOLŽAN, Tine, AMON, Slavko, MOŽEK, Matej. Nosljiv integriran mikrodozirni sistem (IMDS) s poljem silicijevih mikroigel za transdermalni vnos zdravil : P 201400210, 2014-06-04. Ljubljana: Urad RS za intelektualno lastnino, 2014. [COBISS.SI-ID 10625620] Ad 3 Kongresi: 13 konferenčnih člankov in predstavitev na mednarodnih konferencah Ad 4 Prenosi v prakso: -aplikatorji s polji polnih mikroigel -mikroinjektorji z votlimi mikroiglami -postopki sterilizacije novih materialov -inovativne tehnološke rešitve spajanja materialov Add 5 Razstave in sejmi: 1) Celjski mednarodni obrtni sejem 2012, 2013, 2014 2) Ljubljanski obrtno podjetniški sejem 2012, 2013, 2014 3) IFAM Celje 2013
	Ocena	Osnovna strateška usmeritev družbe Bioiks d.o.o. je velikoserijska proizvodnja biomedicinskih izdelkov z visoko dodano vrednostjo in kakovostjo. Bioiks se ponaša z velikoserijsko aseptično proizvodno linijo v čistih prostorih na področju dializnih izdelkov in biomedicinskih pripomočkov za vodilne multinacionalke. Na področju uporabe Mikrodozirnih sistemov v medicinske namene je bilo organizirano interdisciplinarno sodelovanje raziskovalnih skupin na aplikativnem projektu L2-4122-1704, kjer združujejo znanja Laboratorij za mikrosenzorske strukture in elektroniko, Fakulteta za elektrotehniko, Univerza v Ljubljani, raziskovalna skupina Mikroiks d.o.o. in Univerzitetni klinični center Ljubljana (Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni). Bioiks d.o.o. je okviru projekta pridobil dostop do novih visokotehnoloških znanj in izdelkov ter skupaj s partnerji razširil področja delovanja na nove potencialne trge, kar smatramo kot zelo pomembno za nadaljnji razvoj družbe. Delo na projektu je potekalo skladno z zastavljenim programom projekta. Rezultati tega projekta bodo BIOIKS d.o.o. omogočili uvajanje naslednjih novih postopkov in izdelkov: -aplikatorji s polji polnih mikroigel -mikroinjektorji z votlimi mikroiglami -integrirani dozirni mikrosistem na osnovi mikročrpalk, mikroigel in rezervoarja v fazi TRL 5 -postopki sterilizacije novih materialov

	-inovativne tehnološke rešitve spajanja materialov Nabor novih izdelkov, razvitih v okviru projekta, je že omogočil več uspešnih predstavitev raznim industrijskim partnerjem (LEK Novartis Lj, NIB LJ, Friulchem Spa, Italija, CRO Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, Italija), nastop v širši javnosti na sejemskih prireditvah ter odprl pot nadaljnjemu sodelovanju in odpiranju novih trgov. Kot pomemben dosežek projekta ocenjujemo tudi preseganje zastavljenega programa z realizacijo patentiranega integriranega sistema, kar predstavlja močan potencial za nadaljnjo eksploatacijo rezultatov in razvoj končnega tržnega izdelka.
--	--

13. Izjemni dosežek v letu 2014¹²

13.1. Izjemni znanstveni dosežek

--

13.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Patent: Nosljiv integrirani mikrodozirni sistem s poljem silicijevih mikroigel za transdermalni vnos zdravil

Izum rešuje tehnični problem realizacije avtonomnega nosljivega integriranega mikrodozirnega sistema za transdermalni vnos zdravil z vgrajeno dozirno mikročrpalko, stisljivim rezervoarjem z nepovratnim polnilnim ventilom, mikroinjekcijskim čipom s poljem votlih mikroigel in mikrofluidnimi povezavami. Mikrodozirni sistem se na kožo pritrdi z obližem. Zgrajen je iz elastomera, stekla, silicija in piezoelektričnega aktuatorja. Aktivni deli sistema v stiku s fluidom so kemijsko spojeni (ni uporabljenih lepil) in zgrajeni iz biokompatibilnih materialov.

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za
elektrotehniko

Slavko Amon

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana

11.3.2015

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2015/75

¹ Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

² Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

³ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

⁴ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'. [Nazaj](#)

⁶ Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A'' ali A'.

Družbeno-ekonomski dosežek je po svoji strukturi drugačen kot znanstveni dosežek. Povzetek znanstvenega dosežka je praviloma povzetek bibliografske enote (članka, knjige), v kateri je dosežek objavljen.

Povzetek družbeno-ekonomskega dosežka praviloma ni povzetek bibliografske enote, ki ta dosežek dokumentira, ker je dosežek sklop več rezultatov raziskovanja, ki je lahko dokumentiran v različnih bibliografskih enotah. COBISS ID zato ni enoznačen, izjemoma pa ga lahko tudi ni (npr. prehod mlajših sodelavcev v gospodarstvo na pomembnih raziskovalnih nalogah, ali ustanovitev podjetja kot rezultat projekta ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

⁷ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (npr. ni voden v sistemu COBISS). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

⁸ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen projekt, ki je predmet poročanja [Nazaj](#)

⁹ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

¹⁰ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

¹¹ Rubrike izpolnite / prepisite skladno z obrazcem "izjava sofinancerja" <http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>, ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

¹² Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2014 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2015 v1.00a
FF-9F-63-5D-CB-45-77-44-64-87-5B-7A-C9-DB-B4-2E-8F-9E-7B-92

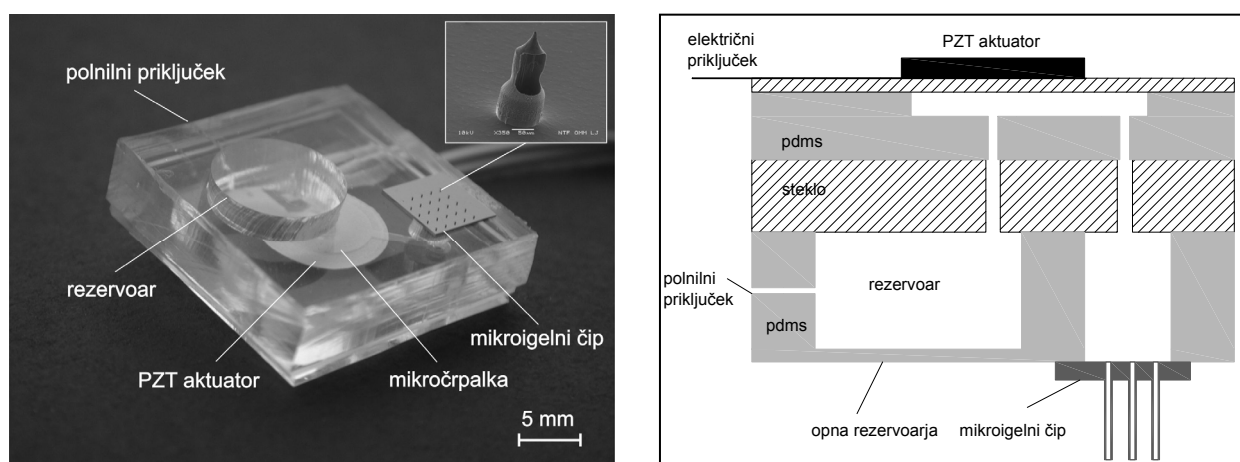
Priloga 1

TEHNIKA

Področje: 2.09 Elektronske komponente in tehnologije

Dosežek: Nosljiv integriran mikrodozirni sistem (IMDS) s poljem silicijevih mikroigel za čezkožni vnos zdravil

Vir: Vrtačnik D. et al., *Nosljiv integriran mikrodozirni sistem (IMDS) s poljem silicijevih mikroigel za transdermalni vnos zdravil* : P 201400210, 2014-06-04. Ljubljana Urad RS za intelektualno lastnino, 2014. [COBISS.SI-ID [10625620](#)]



Slika 1: Izdelan integriran mikrodozirni sistem (levo) in vzdolžni prerez sistema (desno).

Čezkožno brezbolečinsko uvajanje zdravil preko mikroigel predstavlja nov, učinkovit pristop, alternativo konvencionalnemu podkožnemu vnosu z injekcijsko iglo.

Izdelali smo avtonomen nosljiv integriran mikrodozirni sistem za čezkožni vnos zdravil. Aktivni deli sistema v stiku s fluidom so kemijsko spojeni in zgrajeni iz biokompatibilnih materialov (steklo, PDMS, silicij). Sistem je sestavljen iz mikročrpalke, stisljivega rezervoarja z nepovratnim polnilnim ventilom, mikroinjekcijskega čipa s poljem votlih mikroigel in mikrofluidnih povezav. Mikroigle smo izdelali v MEMS tehnologiji v procesu izotropnega in usmerjenega globokega reaktivnega ionskega jedkanja (DRIE). Za natančno in zanesljivo odmerjanje smo razvili namensko peristalsko mikročrpalko z visoko tlačno / sesalno zmogljivostjo, sposobnostjo samopolnjenja in sposobnostjo črpanja dvofaznih medijev. Visoka sesalna zmogljivost piezoelektrične mikročrpalke je omogočila polnjenje predhodno izpraznjenega stisljivega rezervoarja v izogib pojava zraka v sistemu. Sistem smo okarakterizirali pri tlačno neobremenjenem izhodu. Ustreznost rezervoarja in igel se je odrazila v konstantnem (+4%) iztočnem pretoku. Zaradi spremenljivega hidravličnega bremena realnega sistema (mikroigle v interakciji z biološkim tkivom) bo natančno odmerjanje moč doseči le v povratni zanki s senzoriko in elektronskim regulatorjem. To je predmet nadaljnjih raziskav.