

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROJ_ZP_2008/251

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	L2-7080	
Naslov projekta	Optimizacija metakrilatnih monolitnih nosilcev za separacija makro molekul	
Vodja projekta	12728	Aleš Podgornik
Tip projekta	L	Aplikativni projekt
Obseg raziskovalnih ur	4.080	
Cenovni razred	C	
Trajanje projekta	01.2006 - 12.2008	
Nosilna raziskovalna organizacija	1655	BIA Separations d.o.o. Podjetje za separacijske tehnologije d.o.o.
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	104 158 481 1554	Kemijski inštitut BIA, podjetje za laboratorijsko in procesno opremo, d.o.o. Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta Univerza v Ljubljani, Fakulteta za matematiko in fiziko
Družbeno-ekonomski cilj	07	Industrijska proizvodnja in tehnologija

2. Sofinancerji¹

1.	Naziv	Horozonte Enterprise Development Company B.V.
	Naslov	Nijverhedweg 31. C, 1851NW Heiloo
2.	Naziv	
	Naslov	
3.	Naziv	
	Naslov	

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta²

V okviru projekta so potekale raziskave na več področjih, skladno z načrtom projekta.

Karakterizacija in optimizacija strukture monolita

Struktura monolita predstavlja ključno značilnost monolitnih nosilcev, saj definira pretočnost, kapaciteto, padec tlaka in možnost mašenja. Seveda pa vpliva tudi na mehanske lastnosti monolita. Na strukturo lahko vplivamo tako s sestavo polimerizacijske mešanice kot s pogoji polimerizacije. Začetek polimerizacije je

povzročen z dovoljšnjim razpadom inicijatorja, ki ga lahko sprožimo toplotno ali svetlobno. V sklopu projekta smo zato testirali vplive različnih inicijatorjev pri fotopolimerizaciji. Zaradi različne hitrosti razpada se le-to odraža v različni velikosti por in pa različnih mehanskih lastnostih. Različne mehanske lastnosti so verjetno posledica različne stopnje razvejanosti začetnih oligomerov, ki vplivajo na stopnjo elastičnosti končnega monolita. To je zelo pomembno predvsem pri monolitih, ki so kovalentno vezani na podlago, saj pretogi monoliti pokajo. Podobni zaključki veljajo tudi za toploto povzročeno polimerizacijo. Zaradi narave rezultatov le ti niso bili objavljeni v članku, prijavi pa smo slovenski patent, ki je bil tudi že podeljen.

Postopek polimerizacije je izjemno močno orodje za optimizacijo strukturnih lastnosti monolita. Ključno vprašanje je kakšna je optimalna struktura monolita. Pri tem je potrebno iskati kompromis med optimalno specifično površino monolita, porazdelitvijo velikosti por ter njihovo povezanostjo in mehanskimi lastnostmi. Ker so metakrilatni monolitni nosilci pretežno namenjeni ločevanju in čiščenju bioloških makromolekul, smo strukturo monolita smo preučevali z molekulami genomske DNA, kot primer izjemno velike asimetrične molekule. Pri tem smo se ostredotočili na pojav mašenja, ki smo ga zasledovali z merjenjem padca tlaka ter dostopnost molekul DNA v posamezne pore, kar smo preverjali z imobilizacijo DNA-ze na površino monolita in preučevali stopnjo razgradnje. Podobne eksperimente smo izvajali tudi z manjšimi molekulami. Na osnovi teh eksperimentalnih rezultatov smo ugotovili primernost posameznih monolitov, predvsem glede na porazdelitev velikosti por, za ločevanje oziroma čiščenje posameznih tipov molekul. Rezultati teh raziskav smo objavili v mednarodnih reviji. Alternativna klasičnim monolitom so t.i. PoliHYPE monoliti, za katere je značilna visoka specifična površina vendar relativno nizka pretočnost. Preliminarni eksperimenti so pokazali potencial teh nosilcev in bomo nadaljevali raziskave.

Razumevanje interakcij med makromolekulami in nosilcem, predvsem DNA

V okviru tega sklopa smo preučevali možnost uporabe monolitnih nosilcev pri čiščenju velikih plazmidov in fagov. Ostredotočili smo se tako na vpliv velikosti por, kot tudi gostote liganda ter narave mobilne faze. Rezultati o velikih plazmidih so bili preliminarno objavljeni na predavanju na mednarodni konferenci ISPPP 2007 in MSS08. Izjemno zanimivo dejstvo je, da pri velikih plazmidih kapaciteta znatno naraste, če je v mediju pri nalaganju prisoten NaCl, kar je v nasprotju z adsorpcijo proteinov pri ionsko-izmenjevalnih interakcijah. Kaže, da gre poseben mehanizem, ki temelji predvsem na spreminjanju entropije, oziroma orientacije plazmida na površini. Članek s temi rezultati je bil poslan v objavo pred kratkim. Zelo pomembno je dejstvo, da je kapaciteta tudi za velike plazmide pri monolitih nad 10 mg/ml in da tudi plazmidi do velikosti 93 kbp prehajajo skozi HPLC sistem in monolit nerazgrajeni.

Eksperimente smo izvajali tudi na bakteriofagih. Pokazali smo, da lahko z monolitnimi nosilci čistimo fage tako, da le-ti preživijo. Izkoristek razvitega procesa je preko 60%, kar je povzročilo veliko zanimanje pri skupinah, ki gojijo fage. Rezultati so objavljeni v članku v mednarodni reviji in na več predavanjih na mednarodnih konferencah.

Funkcionalizacija površine por in karakterizacija

V tem sklopu smo razvijali neinvazivne metode karakterizacije ionsko-izmenjevalnih površin, ki temeljijo na prehodni pH fronti. Metoda je zelo pomembna, saj omogoča enostavno karakterizacijo monolitnega nosilca, česar klasične metode ne dopuščajo. Neinvazivno metodo smo okarakterizirali in preverili njeno robustnost. Rezultati so objavljeni v članku, ki je objavljen v mednarodni reviji, prikazali smo jih na več mednarodnih kongresih, uporabljamo pa jo tudi za rutinsko kontrolo kvalitete produktov.

Poseben segment dela je bil funkcionalizacija površine. Ker je klasična

funkcionalizacija dobro okarakterizirana in ponovljiva, smo se osredotočili predvsem na t.i. graftanje, to je proces, kjer z radikalsko reakcijo nastajajo linearne ali razvejane verige. Razvijali smo linearne in razvejane ionsko-izmenjevalne ligande, katerih cilj je povečanje kapacitete. Ključna informacija teh eksperimentov je bila, da lahko z graftanimi nosilci dosežemo višjo kapaciteto tudi pri zelo velikih molekulah, kot je plazmidna DNA. Še večje povečanje pa smo seveda dosegli pri manjših molekulah, kot so manjši in srednji proteini. Rezultati so bili objavljeni v mednarodni reviji.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev³

Menim, da je celoten projekt potekal dobro in privedel do napredka tako v razumevanju kot v praktični uporabi na prav vseh preučevanih segmentih. To potrjujejo tudi različni tipi rezultatov, tako objave v mednarodnih revijah in predstavitve na mednarodnih konferencah kot tudi podeljen slovenski patent ter direktna uporaba metod za karakterizacijo ionsko izmenjevalnih monolitov kot del redne proizvodnje, kar omogoča njihovo uporabo v GMP pogojih. Glede na rezultate kaže projekt tako svojo znanstveno kot tudi aplikativno naravnost.

5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta⁴

Ni bilo sprememb.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁵

Znanstveni rezultat		
1.	Naslov	<i>SLO</i> Priprava velikih metakrilatnih monolitnih plošč
		<i>ANG</i> Preparation of large methacrylate monolithic plates
	Opis	<i>SLO</i> V patentu je zaščiteno postopek priprave velčikih monolitnih plošč, ki so uporabne za tenkoplastno kromatografijo ali kot nosilec za mikročipe
		<i>ANG</i> Patent protect procedure for preparation large methacrylate monolithic plates, which can be used in TLC or as a support for microchips.
	Objavljeno v	VIDIČ, Jana, PODGORNİK, Aleš. Priprava velikih metakrilatnih monolitnih plošč : patent št. 22129. Ljubljana: Urad RS za intelektualno lastnino, 30.04.2007. 7, [2] str., ilustr. [COBISS.SI-ID 3388280]
	Tipologija	2.24 Patent
COBISS.SI-ID	3388280	
2.	Naslov	<i>SLO</i> Vpliv strukture monolita na razkroj genomse DNA, mehanskega razkroja in mašenja
		<i>ANG</i> Influence of the methacrylate monolith structure on genomic DNA mechanical degradation, enzymes activity and clogging.
	Opis	<i>SLO</i> Strukuro monolita smo preučevali z molekulami genomske DNA, kot primer izjemno velike asimetrične molekule. Pri tem smo se osredotočili na pojav mašenja, in preučevali stopnjo razgradnje. Na osnovi teh eksperimentalnih rezultatov smo ugotovili primernost posameznih monolitov, predvsem glede na porazdelitev velikosti por, za ločevanje oziroma čiščenje posameznih tipov molekul.
		<i>ANG</i> Monolith structure was studied via genomic DNA molecules, as an exaple of large asymmetric molecule. We focused on clogging and DNA degradation. Based on these experiments we determined most appropriate monolith pore size distribution.
Objavljeno v	BENČINA, Katja, BENČINA, Mojca, PODGORNİK, Aleš, ŠTRANCAR, Aleš. Influence of the methacrylate monolith structure on genomic DNA mechanical degradation, enzymes activity and clogging. J. chromatogr., 2007, vol. A 1160, no. 1/2, str. 176-183. [COBISS.SI-ID 3739418] JCR IF: 3.641, SE (14/60), biochemical research methods, x: 2.829, SE (5/70), chemistry, analytical, x: 1.847	

	Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	3739418	
3.	Naslov	SLO	Čiščenje in koncentracija bakteriofaga T4 z monolitnimi kromatografskimi nosilci
		ANG	Purification and concentration of bacteriophage T4 using monolithic chromatographic supports.
	Opis	SLO	V članku je prvič opisano čiščenje bakteriofagov na monolitnih kromatografskih nosilcih ter pokazano, da monolit ne vpliva njihovo preživelost. Postopek čiščenja je v primerjavi s standardnimi metodami nekaj velikostnih redov krajši, predstavljena metoda pa lahko omogoča tudi sledenje rasti virusov.
		ANG	In the article we describe purification of fages and confirmation that viability is preserved. Entire procedure is shorter for an order of magnitude in comparison to conventional methods and can be used also for monitoring of phage cultivation.
	Objavljeno v	SMREKAR, Franc, CIRINGER, Mateja, PETERKA, Matjaž, PODGORNIK, Aleš, ŠTRANCAR, Aleš. Purification and concentration of bacteriophage T4 using monolithic chromatographic supports. Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences, 2008, issue 2, vol. 861, str. 177-180. [COBISS.SI-ID 3408248] JCR IF (2007): 2.935, SE (21/60), biochemical research methods, x: 2.829, SE (15/70), chemistry, analytical, x: 1.847 tipologija 1.08 -> 1.01	
	Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	3408248	
4.	Naslov	SLO	Karakterizacija ionsko izmenjevalnih nosilcev s pH prehodom
		ANG	Characterization of ion exchange stationary phases via pH transition profiles.
	Opis	SLO	V tem delu je opisana in okarakterizirana metoda za karakterizacijo ionsko izmenjevalnih nosilcev. Gre za izvirno tehniko, ki temelji na mejenju pH fronte in omogoča neinvazivno ter hitro določitev gostote skupin, kar je ključnega pomena za monolitno tehnologijo
		ANG	In this article a novel methods for characterization of ion-exchange supports is described. This is a novel technique based on pH transient measurement, which enables non-invasive and rapid determination of ligand density what is a crucial factor for monolith technology.
	Objavljeno v	LENDERO, Nika, VIDIČ, Jana, BRNE, Peter, FRANKOVIČ, Vida, ŠTRANCAR, Aleš, PODGORNIK, Aleš. Characterization of ion exchange stationary phases via pH transition profiles. J. chromatogr., 2008, vol. 1185, str. 59-70. [COBISS.SI-ID 3442296] JCR IF (2007): 3.641, SE (14/60), biochemical research methods, x: 2.829, SE (5/70), chemistry, analytical, x: 1.847	
	Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	3442296	
5.	Naslov	SLO	karakterizacija grafitanih šibkih anionskih monolitov
		ANG	Characterisation of grafted weak anion-exchange methacrylate monoliths
	Opis	SLO	Opisan je razvoj in priprava methakrilatih monolitnih nosilcev z grafitnimi skupinami, kar se odraža v visoki dinamični kapaciteti. Nosilci so tudi okarakterizirani s testnimi sistemi kot tudi na realnih vzorcih kar demonstrira njihovo superiornost.
		ANG	Here a novel chromatographic support, based on grafting of active groups, is described. The main advantage of this approach is in high dynamic binding capacity. Grafted supports have been characterized with test samples as well as with ream ones demonstrating their superiority.
	Objavljeno v	FRANKOVIČ, Vida, PODGORNIK, Aleš, LENDERO, Nika, SMREKAR, Franc, KRAJNC, Peter, ŠTRANCAR, Aleš. Characterisation of grafted weak anion-exchange methacrylate monoliths. J. chromatogr., 2008, vol. 1207, iss. 1/2, str. 84-93. http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2008.08.027 , doi: 10.1016/j.chroma.2008.08.027. [COBISS.SI-ID 12459542] JCR IF (2007): 3.641, SE (14/60), biochemical research methods, x: 2.829,	

	SE (5/70), chemistry, analytical, x: 1.847
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID	12459542

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	<i>SLO</i> Razvoj velikih monolitnih nosilcev
		<i>ANG</i> Development of large volume monolithic supports
	Opis	<i>SLO</i> <p>Obrazložitev komisije ob podelitvi: »Prejemniki priznanja so zaposleni v podjetju BIA Separations, d.o.o., kjer se že deset let ukvarjajo z razvojem monolitnih kromatografskih nosilcev. Sodelovanje podjetja BIA Separations, d.o.o., s podjetjem Boering Ingelheim Austria je nedavno privedlo do razvoja metode za proces čiščenja plazmidne DNA, namenjene za gensko terapijo, kar je prva uporaba monolitne tehnologije v industriji v svetovnem merilu. S področja monolitnih kromatografskih nosilcev je podjetje pet mednarodnih patentov.«</p>
		<i>ANG</i> <p>Part of the argumentation: »Technology of chromatographic monoliths is very innovative work, which requires combination of research and development work from different areas. Experts are of the opinion that it can be classified as one of the most important recent technological achievements in Slovenia. Since it is novel from scientific as well as from business point of view, represents activity of BIA Separations company promotion for Slovenian science and innovations.«</p>
	Šifra	E.01 Domače nagrade
	Objavljeno v	Zoisova nagrada za izum in tehnološke dosežke za leto 2005
	Tipologija	2.24 Patent
	COBISS.SI-ID	11111111
2.	Naslov	<i>SLO</i> Organizacija mednarodne monolitne šole in simpozija
		<i>ANG</i> Organization of international school and symposia
	Opis	<i>SLO</i> <p>Gre za mednarodni simpozij, ki se odvija vsake 2 leti v Portorožu s celotnim imenom "Monolith Summer School and Symposium on Biochromatography, Bioconversion, and Solid Phase Synthesis". Prisotnih je preko 200 udeležencev iz celega sveta in vodilni svetovni strokovnjaki na tem področju. Dosedaj je bil simpozij organiziran leta 2004, 2006 in 2008. Vsakič izide tudi posebna številka mednarodne revije Journal of Chromatography A (glej vol. 1065 in 1144), kar daje še dodatno težo in priznanje.</p>
		<i>ANG</i> <p>The symposium takes place every 2 years in Portorož under the name of "Monolith Summer School and Symposium on Biochromatography, Bioconversion, and Solid Phase Synthesis". There are approximately 200 attendees from all over the world including leading experts in the field. A symposium was so far organized in 2004, 2006 and 2008. Each time there is a special issue of Journal of Chromatography A (see vol. 1065 in 1144) what confirms importance of the event.</p>
	Šifra	B.01 Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v	(vir: http://www.monolith-events.com/)
	Tipologija	2.31 Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na mednarodni ali tuji konferenci
	COBISS.SI-ID	11111111
3.	Naslov	<i>SLO</i> CIM monolitne kolone
		<i>ANG</i> CIM monolithic columns
	Opis	<i>SLO</i> <p>Predlagana raziskovalna skupina je nosilno jedro razvoja novih produktov v podjetju BIA Separations d.o.o. V zadnjih letih je bilo razvito več novih produktov z večjo kapaciteto ali pretočnostjo. Glavne skupine produktov imajo volumne 0.34 ml, 8 ml, 80 ml, 800 ml in 8000 ml. Dostopne so v različnih kemijskih skupinah kar omogoča različne tipe interakcij in s tem ločbene mehanizme. Njihove lastnosti in uporaba so poleg zgoraj navedene</p>

		spletne strani opisane v več preglednih člankih.
	ANG	The proposed program group represents a key team for development of new products within the company BIA Separations d.o.o. In recent years many new products with higher binding capacity and volume were developed. Main groups of products have volume of 0.34 ml, 8 ml, 80 ml, 800 ml and 8000 ml. They are available in different chemistries and therefore interaction mechanisms. Their properties and applications are described in above listed website and in several review articles.
	Šifra	F.06 Razvoj novega izdelka
	Objavljeno v	(vir: http://www.biaseparations.com/documents/Products/cimbasic.asp)
	Tipologija	2.24 Patent
	COBISS.SI-ID	11111111
4.	Naslov	SLO
		ANG
	Opis	SLO
		ANG
	Šifra	
	Objavljeno v	
	Tipologija	
	COBISS.SI-ID	
5.	Naslov	SLO
		ANG
	Opis	SLO
		ANG
	Šifra	
	Objavljeno v	
	Tipologija	
	COBISS.SI-ID	

8. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁷

8.1. Pomen za razvoj znanosti⁸

SLO

Teoretične raziskave kažejo, da imajo monolitni nosilci potencialno izredno visoko kapaciteto v primerjavi z delčnimi nosilci in so kot taki izredno zanimivi za čiščenja zelo velikih molekul kot so veliki proteini, DNA ali celo virusov. Ena izmed ključnih težav pri nalaganju velikih količin takih molekul je, da lahko pride do ireverzibilne vezave na nosilec, kot posledica močnih interakcij med molekulami in nosilcem ter morebitne reorganizacije in faznih prehodov veznih molekulmorebitnega razpada zaradi nestabilnosti velikih molekul. V okviru tega dela smo pokazali, da dejansko pride do delnega razkroja nekaterih izjemno velikih molekul kot so veliki plazmidi ali genomska DNA. Vendar pa smo pokazali, da je mogoče pod optimalnimi pogoji čistiti plazide velikosti do 90 kbp tako, da ohranijo večino superzvide oblike. Pokazali so tudi, da kapaciteta za velike plazmide narašča z dodajanjem NaCl v nalagalno razopino, kar pripisujemo nevtralizaciji medsebojnega naboja in entropičnega procesa vezave. To vpliva tudi na izkoristek, kot posledica delne ireverzibilne vezave. Bistvenega pomena je tudi priprava grafitnega monolita, s katerim smo dokazali, da lahko z ustrežno dolžino grafitnih ročič dosežemo podvojitev kapacitete tudi za tako velike molekule kot je plazmidna DNA. Prvi pa smo tudi pokazali, da lahko z monolitnimi nosilci čistimo bakteriofage tako, da ohranijo preživelost.

ANG

Theoretical investigations indicates that monoliths should have much higher capacity in comparison to particle shape supports and are therefore very promising stationary phase for purification of large proteins, DNA or even viruses. One of the main problems during loading of large amounts of such molecules is that they might irreversibly bind to the matrix as a result of strong interaction between the molecule and the matrix, and that they are sensible to degradation. We demonstrated that indeed there is partial degradation of extremely large

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

molecules like large plasmids or genomic DNA but that it is possible to purify under optimal conditions even plasmids up to 90 kbp preserving most of its supercoiled form. We also demonstrated that there is substantial increase in plasmid binding capacity with addition of NaCl to the loading solution. This is attributed to neutralisation of negative charges between DNA molecules bound to the matrix what results in entropic driven binding process. This influences also recovery affected by partial irreversible binding to the matrix. Another important achievement demonstration that grafting of the monolith doubles binding capacity even for very large molecules like plasmid DNA. It was shown that it is possible to purify bacteriophages in a way that preserve their viability.

8.2. Pomen za razvoj Slovenije⁹

SLO

Podjetje BIA Separations d.o.o. že trži monolitne kromatografske kolone. Rezultati izvedenega projekta je postopek priprave velikih monolitnih plošč, določitev optimalne strukture monolita za čiščenje velikih molekul kot so plazmidna DNA in virusi, postopek priprave graftanih monolitov ter razvoj metode za neinvazivno določanje gostote liganda z metode pH prehoda. To povečuje konkurenčno prednost monolitnih nosilcev pred ostalimi in s tem povečuje tržni delež, kar se odraža v večanju števila zaposlenih v podjetju. Sočasno pa povečuje razpoznavnost v svetovnem merilu in ugled Slovenije kot države, kjer se razvija visoka tehnologija.

ANG

Company BIA Separations d.o.o. already commercialize monolithic chromatographic columns. Results of the project are procedures for preparation of large monolithic plates, determination of optimal monolith structure for purification of extremely large molecules like plasmid DNA or viruses, procedure for preparation of grafted monoliths and development of non-invasive method for determination of ligand density measuring pH transient. These results increase competitive advantage of monolithic supports over other media and consequently increase sell and market share, resulting in increase of number of employees. In addition, this increase worldwide visibility and classifies Slovenia as a high tech country.

9. Samo za aplikativne projekte!

Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri aplikativnem 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	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value="Uporabljen bo v naslednjih 3 letih"/>
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value="V celoti"/>
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value="Delno"/>
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text" value="Dosežen"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text" value="Delno"/>

F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Delno
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	Delno <input type="text"/>
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32	Mednarodni patent	

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih <input type="text"/>
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

Komentar

--

10. Samo za aplikativne projekte!

Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.09.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar

--

11. Pomen raziskovanja za sofinancerje, navedene v 2. točki¹⁰

1.	Sofinancer	Horozonte Enterprise Development Company B.V.		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:	45.900,00	EUR	
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:	25,60	%	
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja	Šifra		

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

	1.	Razvoj metode za neinvazivno karakterizacijo ionski skupin	F.10
	2.	Razvoj grafitnih monolitov	F.08
	3.	Razvoj postopka priprave velikih monolitnih plošč	F.09
	4.	Razvoj optimalnega monolita za čiščenje velikih molekul kot so plazmidna DNA in virusi	F.07
	5.		
	Komentar	Podjetje Horizonte je soustanovitelj podjetja BIA Separations d.o.o. zato je njegov primarni cilj, da se BIA Separations uveljavi na trgu. Za povečanje konkurenčnosti je bistvenega pomena, da se ohranja znanje v podjetju, saj predstavlja to pravzaprav edino zaščito visoko tehnološkega produkta, med katere monolitne kromatografske kolone nedvomno sodijo. Zato bodo tudi vsi morebitni podeljeni patenti, ki bodo nastali tekom projekta, last podjetja BIA Separations, publikacije pa monolitne tehnologije	
	Ocena	Sofinancer ocenjuje, da so rezultati projekta doprinesli k vrednosti podjetja in da v celoti opravičujejo vložek v projekt.	
2.	Sofinancer		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:		EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja		Šifra
	1.		
	2.		
	3.		
	4.		
	5.		
	Komentar		
	Ocena		
3.	Sofinancer		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:		EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja		Šifra
	1.		
	2.		
	3.		

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

	4.		
	5.		
	Komentar		
	Ocena		

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, za objavo 6., 7. in 8. točke na spletni strani <http://sicris.izum.si/> ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki

Podpisi:

Aleš Podgornik	in/ali	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

18.4.2009

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROJ_ZP_2008/251

¹ Samo za aplikativne projekte. [Nazaj](#)

² Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega projekta. Največ 18.000 znakov vključno s presledki (približno tri strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

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

⁴ Samo v primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁵ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>.

PRIMER (v slovenskem jeziku):

Naslov: Regulacija delovanja beta-2 integrinskih receptorjev s katepsinom X;

Opis: Cisteinske proteaze imajo pomembno vlogo pri nastanku in napredovanju raka. Zadnje študije kažejo njihovo povezanost s procesi celičnega signaliziranja in imunskega odziva. V tem znanstvenem članku smo prvi dokazali... (največ 600 znakov vključno s presledki)

Objavljeno v: OBERMAJER, N., PREMZL, A., ZAVAŠNIK-BERGANT, T., TURK, B., KOS, J.. Carboxypeptidase cathepsin X mediates $\beta 2$ - integrin dependent adhesion of differentiated U-937 cells. Exp. Cell Res., 2006, 312, 2515-2527, JCR IF (2005): 4.148

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

COBISS.SI-ID: 1920113 [Nazaj](#)

⁶ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki), izberite ustrezen rezultat, ki je v Sifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov (Glej: <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>), navedite, kje je rezultat objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega projekta

objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote.

Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>. [Nazaj](#)

⁷ 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](#)

⁸ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

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

¹⁰ Rubrike izpolnite/prepišite 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](#)

Obrazec: ARRS-ZV-RPROJ-ZP/2008 v1.00