

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/1290

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA V OBDOBJU 2004-2008

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

Šifra programa	P1-0189
Naslov programa	Farmacevtska tehnologija: načrtovanje, priprava in vrednotenje sodobnih dostavnih sistemov učinkovin
Vodja programa	6086 Aleš Mrhar
Obseg raziskovalnih ur	32.300
Cenovni razred	C
Trajanje programa	01.2004 - 12.2008
Izvajalke programa (raziskovalne organizacije in/ali koncesionarji)	787 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

2. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega programa¹

Cilj raziskav programske skupine Farmacevtska tehnologija: načrtovanje, priprava in vrednotenje sodobnih dostavnih sistemov učinkovin je bil razviti metodologije za prostorsko ciljano in časovno nadzorovano dostavo učinkovin z namenom, da se dosežejo optimalni klinični izidi pri zdravljenju z zdravili. Raziskave so potekale v okviru štirih med seboj povezanih sklopov.

V okviru sklopa vrednotenje učinkovin v modelih rastoče kompleksnosti smo z EPR oksimetrijo ugotovili, da ima vrsta splošnega anestetika vpliv na oksigenacijo kože pri miših. V okviru problematike stabilnosti in analitike polipeptidnega antibiotika bacitracina smo razvili hitro in učinkovito analizo metodo, ki je bistveno hitrejša od obstoječih postopkov v svetu. Pri optimizaciji pogojev za izvajanje poskusov permeabilnosti na izoliranem segmentu podganjega jejunuma smo okarakterizirali pomen različnih ionov v fiziološki raztopini za izvajanje poskusov permeabilnosti. Pri študiju transporta fluoresceina skozi izolirane segmente tankega črevesa podgane smo določili aktivni transport fluoresceina s serozne strani na mukozno stran jejunuma podgane ob prisotnosti D-glukoze na mukozni strani, ker le-ta aktivira MRP (multidrug resistance associated protein) prenašalce. Ugotovili smo, da ima učinkovina kloridrat v terapevtskih koncentracijah podobno "in vitro" sposobnost izboljšanja paracelularne permeabilnosti kot eksperimentalni pospeševalec permeabilnosti EDTA, ki pa ga ne bi bilo možno testirati na ljudeh. Nadalje smo razvili analizo metodo za določanje koncentracije obeh enantiomer varfarina in njegovih metabolitov, ki smo jo uporabili za analizo plazemskih vzorcev 204 pacientov iz klinične študije in analizo metodo, ki vključuje primerjalno UV in elektrokemično detekcijo raloksifena z namenom njegove rutinske kvantifikacije v in vitro študijah sproščanja ter študijah metabolizma in transporta raloksifena skozi biološke membrane. Raziskovali smo tudi farmakokinetiko antiparazitika doramektina pri ovcah in prehod te učinkovine v mleko. Pri raziskavah permeabilnosti prašičjega urotelija smo ugotovili, da hitosan povečuje permeabilnost moksifloksacina z luščenjem urotelija in da kalcijevi ioni zmanjšujejo ta učinek po koncentracijsko odvisnem mehanizmu. Ugotovili smo mehanizem in kinetiko razpadnih procesov polipeptidnega antibiotika bacitracina. Nadalje smo

raziskali permeabilnostne lastnosti novega inhibitorja aldozne reduktaze. Ovrednotili smo transportne lastnosti fluoresceina na umetni biološki membrani, Caco-2 celicah in podganjem črevesu. Raziskava permeabilnosti ciprofloksacina predstavlja bistveni prispevek k pojasnitvi mehanizma absorpcije in eliminacije ciprofloksacina v tankem črevesu. Sintetizirani so bili derivati N-(3,5-difluoro-4-hidroksifenil) benzensulfonamida kot inhibitorji aldozne reduktaze, katerim smo preverili aktivnost in permeabilnostne lastnosti. Na področju analitike smo razvili novo izokratsko HPLC metodo za kvantifikacijo ksantohumola ter a- in b- kislín v hmelju. Za raloksifen, ki se uporablja za preprečevanje osteoporoze, smo razvili LC-MS/MS analitsko metodo, s katero lahko določamo tudi njegove metabolite v plazmi. Uporabili smo izotermno mikrokolorimetrijo za proučevanje stabilnosti učinkovine enalapril in dveh zdravil, ki to učinkovino vsebujeta. Prav tako smo omenjeno metodo in HPLC tehniko uporabili za vrednotenje stabilnosti in kinetike razpada perindopril v vodnih raztopinah. Razvili smo novo metodo analize kromatogramov, ki temelji na postavitvi sekcij in njihovim opisom s 4 spremenljivkami: številom vrhov kromatograma, povprečnim retencijskim časom vrhov v sekciji, celotno površino pod vrhovi ter povprečno površino pod vrhovi v sekciji. Ugotovili smo, da kovinski kationi ne vplivajo bistveno na topnost fluorokinolonov (v nekaterih primerih jo celo izboljšajo) in zato to ne more biti vzrok za nižjo biološko uporabnost fluorokinolonov ob istočasnem zaužitju kovinskih kationov. Permeabilnost stene sečnega mehurja za pipemidinsko kislino, ki je bila predhodno povečana s hitosanom preko luščenja epitelijskega, se je v prisotnosti heparina zmanjšala na običajno vrednost. V raziskavi na ovcah smo opredelili farmakokinetiko abamektina ter njegov transport v materino mleko po subkutani aplikaciji. Prav tako smo proučevali farmakokinetiko eprinomektina v plazmi in mleku ovc pasme Istrska pramenka in plazmi njihovih sesnih jagnjet po vnosu s polivom po koži ovc v odmerku 0.5 in 1.0 mg/kg.

V okviru sklopa vgrajevanje učinkovin v dostavne sisteme (podsklop predformulacijske raziskave učinkovin in ekscipientov) smo z analizo površinskih lastnosti celuloznih etrov raziskali mehanizem sproščanja učinkovin iz tablet z ogradjem iz celuloznih etrov. Izvedli smo primerjalno raziskavo nekaterih ekscipientov kot pospeševalcev absorpcije amoksicilina iz prebavnega trakta. Ugotavljali smo teoretični in uporabnostni vidik ATR FTIR metodologije za analizo površinskih lastnosti praškastih binarnih zmesi. Razvili smo metodologijo za zagotavljanje mikrobiološke kakovosti očiščene vode. Pripravili in okarakterizirali smo različne kristalne oblike in amorfnost oblike donepezil hidroklorida. Modelirane podatke o topnosti natrijevega diklofenaka v različnih topilih smo primerjali z eksperimentalnimi podatki. Fizikalno smo okarakterizirali hidrate pantoprazol natrija ter ugotavljali interakcije med topljencem 1,4-DHP in različnimi organskimi topili. S kompatibilnostnimi raziskavami sorpcije vlage na nekatere ekscipiente smo dokazali uporabnost metod mikrokolorimetrije v fazah načrtovanja in priprave dostavnih sistemov učinkovin. Raziskali smo časovni in koncentracijski vidik vpliva hitosana na permeabilnost učinkovin v steni prašičjega sečnega mehurja.

V okviru sklopa vgrajevanje učinkovin v dostavne sisteme (podsklop formulacijske raziskave dostavnih sistemov) smo razvili in ovrednotili naslednje nanodostavne sisteme: 1. nanosuspencijo za pospeševanje raztapljanja težko topnih učinkovin, 2. disperzijo lipidnih nanodelcev za izboljšanje stabilnosti askorbil palmitata, 3. liposome, s katerimi smo povečali penetracijo natrijevega askorbil fosfata skozi stratum corneum v globlje plasti kože, kjer je razpoložljiv za lovljenje radikalov ter 4. mikroemulzije za dermalno dostavo učinkovin. Ugotavljali smo vpliv posameznih sestavin na tip in strukturo mikroemulzij. Na celičnih kulturah človeških keratinocitov in na izolirani živalski koži smo proučevali perkutano absorpcijo vitaminov (E, C, askorbil fosfata), iritacijski potencial samih mikroemulzij in učinkovitost derivatov vitamina C, vgrajenih v mikroemulzije, za lovljenje radikalov. Teste za ugotavljanje iritacije in učinkovitosti sistema smo optimizirali za vrednotenje koloidnih nosilnih sistemov, tako da lahko predstavljajo alternativo in vivo testom na intaktnih živalih. Razvili in ovrednotili smo tudi večnotne farmacevtske oblike: 1. alginatne mikrokapsule s samoemulgirajočim jedrom ter pelete kalcijevega alginata z vgrajenimi strukturno podobnimi učinkovinami. Z vključitvijo različnih polnil smo optimizirali polisaharidne pelete izdelane z ionotropnim geliranjem ter vplivali na njihovo obliko. 2. mikrodolge iz različnih poliestrov, polimetakrilatov in celuloznih derivatov ter vgrajenim celekoksibom. Določili smo vplive nekaterih procesnih parametrov (temperatura, čas utrjevanja strukture) na fizikalne, fizikalnokemijske in biofarmacevtske lastnosti mikrosfer z Eudragitom RS. 3. izdelali smo pelete z mikrokristalno celulozo s tehnologijo iztiskanja in krogljenja z namenom napovedovanja mehanskih lastnosti pelet preko fizikalnokemijskih lastnosti granulacijskih tekočin ter pelete z nadzorovanim sproščanjem paracetamola, ki smo jih izdelali v enofaznem postopku iz taline paracetamol/stearinska kislina v hitrovrtčnem mešalniku. Razvili smo teoretični kinetični model raztapljanja paracetamola iz pelet ter s poskusom na osmih testnih osebah določili njegovo biološko uporabnost. Primerjali smo dva načina industrijske izdelave pelet: tehnologijo z vrtnčenjem ter izdelavo s hitrovrtčnim mešalnikom. Nadalje smo razvili in ovrednotili tablete z ogradno strukturo, za katere smo z metodama ¹H NMR in MRI kvantitativno ovrednotili koncentracijo hidrofilnega polimera med nabrekanjem tablete.

Razložili smo vpliv suhe granulacije na pojavnost laminacije tablet z makrolidnim antibiotikom v primerjavi s sistemom za direktno tabletiranje ter identificirali prevladujoče mehanizme povezav delcev v tabletah. Dokazali smo tudi, da je sproščanje pentoksifilina iz tablet iz ksantana signifikantno hitrejše ob prisotnosti kalcijevih ionov, kljub temu, da je nabrekanje ksantana v takšnih pogojih počasnejše. S sol-gel postopkom smo izdelali kompozite SiO₂ z velikostjo por 2-3 nm ter dokazali, da se učinkovina v takšnem matriksu zaradi prostorskih omejitev nahaja v amorfní obliki in je v tej obliki tudi stabilizirana. Poleg tega smo ugotovili, da obstaja kritičen polmer por matriksa, pod katerim vgrajena amorfná trdna snov ne more kristalizirati. Izdelali smo suspendirane delce klaritromicina obložene s SiO₂ ovojnico iz vodno-etanolne raztopine TEOS-a pri alkalnih pogojih, kar predstavlja zaradi močno spremenjenih profilov raztapljanja klaritromicina nov koncept prirejenega sproščanja. Z uporabo različnih polimerov smo oblagali kristale dimenhidrinata, izboljšanje pretočnih lastnosti in stisljivosti delcev pa smo razložili s spremembo površinske energije obloženih delcev. Ovrednotili smo nifedipin/manitol trdno disperzijo izdelano z metodo vroče taline. Dostavo učinkovin v nohte smo izboljšali z uporabo keratolitičnih encimov, ki imajo hidrolitičen učinek na proteine nohtov. V okviru tega sklopa smo tudi razvili pristope za načrtovanje eksperimentov v fazi razvoja in optimizacije metod za proučevanje sproščanja učinkovin iz dostavnih sistemov.

V okviru sklopa vrednotenje dostavnih sistemov v modelih rastoče kompleksnosti je delo potekalo predvsem na področju razvoja nanodelcev s proteini. V raziskovalnem delu smo izbrali kokošji cistatin kot modelno proteinsko učinkovino, ki ima potencialno protitumorno delovanje, saj zavira tumorsko-odvisne znotrajcelične cisteinske proteaze. Zaradi tehnološke zahtevnosti smo pri oblikovanju nanodelcev razvili postopek in optimirali pogoje izdelave tako, da smo ohranili biološko aktivnost proteina. Končno farmacevtsko obliko smo dobili tako, da smo s postopkom liofilizacije disperzijo nanodelcev pretvorili v suho stabilno obliko. Na podlagi opisanih rezultatov je bil pri Uradu RS za intelektualno lastnino odobren slovenski patent SI 21222 A z naslovom Postopek za pripravo nanodelcev. S fluorescentno konfokalno mikroskopijo in s pretočno citometrijo smo dokazali, da lahko z nanodelci pospešimo in povečamo vnos cistatina v celice ter dosežemo biološki učinek proteina na ciljnem mestu. Z namenom selektivnega vnosa proteinskih učinkovin v tarčne celice (aktivno ciljanje) smo na površino izdelanih PLGA nanodelcev z vgrajenim cistatinom vezali monoklonsko protitelo CDI 315, ki selektivno prepozna celice raka dojke, ki imajo na površini izražen specifični profil citokeratinov. Dokazali smo, da izdelani imunonanodelci v kokulturi celic selektivno prepoznajo in vstopijo le v tarčne celice, kjer se vgrajen cistatin sprosti iz nanodelcev in učinkovito inhibira znotrajcelične cisteinske proteaze. Tako smo predstavili metodo vezave monoklonskih protiteles na površino nanodelcev, ki nima škodljivega vpliva na sposobnost njihovega ciljanja, hkrati pa v nanodelcih vgrajena proteinska učinkovina ohrani svojo biološko aktivnost. Ukvarjali smo se tudi z dostavnim sistemom za vnos genov, kjer smo z uporabo umetnih virusnih delcev dosegli izražanje vnešenega gena v človeških celičnih linijah. Nadalje smo proučili zaščitne mehanizme v steni sečnega mehurja z določanjem nizko molekularnih antioksidantov v izoliranem tkivu sečnega mehurja prašičev z metodo HPLC, ki je vključevala elektrokemično detekcijo.

V okviru sklopa vrednotenje klinične učinkovitosti dostavnih sistemov učinkovin smo ugotovili uspešnost pri zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem pri uporabi konvertaznih zaviralcev in blokatorjev receptorjev beta tako glede manjše smrtnosti kot hospitalizacije. Primerjali smo gastrointestinalno varnost in učinkovitost nesteroidnih antirevmatikov in visoko selektivnih zaviralcev COX-2 ter podali oceno stroškov bolnišničnega zdravljenja gastrointestinalnih krvavitev zaradi nesteroidnih antirevmatikov v Sloveniji. Ovrednotili smo tudi uvedbo Obrazca za naročilo antibiotika v eni od splošnih bolnišnic v Slovenij. Na osnovi rezultatov klinične študije s farmakogenetskimi pristopi (ugotavljanje CYP2C9 polimorfizma) in z metodami populacijske farmakokinetike smo opredelili prispevek različnih dejavnikov na variabilnost v presnovi varfarina in njihov klinični pomen pri individualnem odmerjanju. Z metodologijo umetnih nevronske mreže smo proučili odvisnost antihipertenzivnega učinka nitrendipina od njegovih plazemskih koncentracij. Ugotovili smo tudi, da je nenamenska uporaba zdravil posledica manjše zadovoljivosti zdravljenja z zdravili za določeno indikacijo in da je integrirana v zdravstvene sisteme EU. Z metodami farmakogenetike in populacijske farmakokinetike smo opredelili vpliv karbamazepina, amiodarona in statinov na metabolizem varfarina in na osnovi rezultatov določili optimalne odmerke varfarina. V okviru farmakoekonomskega in farmakoepidemiološkega sklopa smo ocenili družbeno breme v bolnišnici pridobljene pljučnice, družbeno breme sladkorne bolezni tipa 2 ter farmakoekonomsko vrednotili zdravljenje raka dojke z anastrozolum in tamosifenom. Podali smo tudi oceno o zavedanju zdravnikov v Sloveniji o nenamenski uporabi zdravil. V raziskavi na 10 otrocih smo ovrednotili vpliv metilprednizolona na izločanje kortizola in na celični imunski odgovor v periferni krvi pri operaciji na odprtem srcu s kardiopulmonalnim obodom zaradi motnje v delovanju interventrikularnega septuma. Nadalje smo na zdravih prostovoljcih ovrednotili biološko uporabnost žvečilnih gumijev z metoklopramidom za lajšanje slabosti. Razvili smo populacijski

farmakokinetični model na podlagi podatkov pridobljenih pri terapevtskem spremljanju plazemskih koncentracij karbamazepina. V okviru pregleda interakcij med zdravili je podrobneje predstavljena indukcija presnove varfarina pri sočasnem zdravljenju s karbamazepinom. Proučevali smo porabo protimikrobnih učinkovin v Splošni bolnišnici Jesenice, ki po letu 2000 kaže trend upadanja, ki pa ni statistično značilen. Poleg tega smo v tej bolnišnici v retrospektivni študiji preučevali tudi skupino 26 bolnikov, ki so se zdravili z vankomicinom v letih 2005 in 2006 in razvili matematični model, s pomočjo katerega lahko individualiziramo režim odmerjanja vankomicina na osnovi kreatiniskega očistka. Primerjali smo dostop do tarčnih onkoloških zdravil v Sloveniji z izbranimi evropskimi državami in ugotovili, da je bil čas vstopa tarčnih onkoloških zdravil v Slovenijo v večini primerov primerljiv z ostalimi evropskimi državami, razen za alemtuzumab in rituksimab. Ugotovili smo, da sta bili med antipsihotiki druge generacije, ki imajo boljši varnostni profil kot antipsihotiki prve generacije, strategiji zdravljenja z olanzapinom ter risperidonom stroškovno učinkoviti. Breme bolezni postmenopavzealne osteoporoze je bilo ovrednoteno na 31,5 milijonov EUR, od tega obsega strošek zdravil ter preventivne 45%, posredni stroški bolezni in smrti 29%, neposredni stroški zdravljenja, hospitalizacije ter rehabilitacije pa 26%. Izvedli smo tudi sistematični pregled učinkovitosti statinov pri zmanjševanju vrednosti holesterola LDL. Preučili smo porabo antipsihotikov v psihiatričnih bolnišnicah (Idrija, Begunje in Ljubljana) in v okviru ambulantnega zdravljenja v Sloveniji v obdobju med letoma 2001 in 2004 ter jo primerjali s porabo antipsihotikov na Norveškem. Ugotovili smo, da delež atipičnih antipsihotikov v Sloveniji narašča počasneje kot na Norveškem, kar pomeni slabše zdravljenje iz etičnega, kliničnega in ekonomskega vidika. Z modelno raziskavo stroškovne učinkovitosti smo ugotovili, da genotipiziranje encima UGT1A1 pri zdravljenju kolorektalnega raka z irinotekanom omogoča pri bolnikih z ugotovljenim genotipom 7/7 zmanjšanje odmerka in posledično zmanjšanje neželenih učinkov irinotekana in zmanjšanje stroškov zdravljenja.

3. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev²

Zastavljeni cilji raziskav programske skupine so bili v celoti realizirani. Doseženo je bilo naslednje:

- razvitih je bilo več novih in inovativnih tehnoloških postopkov za pripravo dostavnih sistemov,
- razviti so bili novi dostavni sistemi za ciljano dostavo učinkovin v prebavni trakt, v sečni mehur in v/skozi kožo,
- razvitih in uporabljenih je bilo več novih in vitro metod za vrednotenje dostavnih sistemov,
- razviti so bili modeli za vrednotenje dostavnih sistemov na celičnih kulturah, izoliranih tkivih in organih,
- razviti so bili modeli za študij metabolizma učinkovin,
- razviti so bili populacijski farmakokinetični in farmakogenetični modeli za vrednotenje farmakokinetike in klinične učinkovitosti zdravil,
- razvite in uporabljene so bile farmakoekonomske metode za vrednotenje terapijskih (kliničnih, humanističnih in ekonomskih) izidov zdravil
- razvite in uporabljene so bile farmakoepidemiološke metode za spremljanje vstopa in porabe zdravil v zdravstvenem sistemu.

Projekt ARRS (J1-0957-0787-08) je omogočil začetek obširnejših in bolj poglobljenih farmakogenetskih raziskav metabolizma in transporta učinkovin.

Nad zastavljenimi cilji je število znanstvenih objav, saj je programska skupina v 5-ih letih objavila 104 izvirne znanstvene članke v najbolj prepoznavnih revijah s področij pharmacology & pharmacy, chemistry (multidisciplinary, medicinal, analytical, physical), chemical engineering, oncology, biochemistry & molecular biology, medical laboratory technology, veterinary sciences, toxicology in plant sciences.

Prav tako je nad zastavljenimi cilji obseg sodelovanja s farmacevtsko industrijo, kar je razvidno iz števila projektov za uporabnike, ki potekajo izven finansiranja ARRS.

Veliko število znanstvenih objav in industrijskih projektov dokazuje, da programska skupina intenzivno dela na razvoju novega znanja, ki pa ga je sposobna tudi zelo hitro prenesti v okolja, kjer nastajajo novi in inovativni farmacevtski izdelki.

V 5-ih letih se je tudi močno povečala vpetost vsebin programa v dodiplomske in podiplomske

univerzitetne programe.

4. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa³

--

5. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine⁴

Znanstveni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Priprava in vrednotenje nanosuspenzij za pospeševanje raztapljanja težko topnih učinkovin
		ANG	Preparation and evaluation of nanosuspensions for enhancing the dissolution of poorly soluble drugs.
	Opis	SLO	Vnos težko topnih učinkovin v organizem in povečanje njihove biološke uporabnosti predstavlja velik izziv za razvoj naprednih nanodostavnih sistemov, saj te učinkovine v klasičnih farmacevtskih oblikah ne dajo ustreznega kliničnega učinka in jih zato pogosto opustijo že zgodaj v razvoju. V raziskovalnem delu smo razvili nov postopek za oblikovanje nizko molekularnih težko topnih učinkovin v nanosuspenzije. Kot modelno težko topno učinkovino smo uporabili ibuprofen ter ga z modificiranim postopkom emulgiranja taline oblikovali v nanosuspenzijo.
		ANG	Delivery of poorly water-soluble compounds into the body and increase of their bioavailability represent a great challenge in the development of advanced nanodelivery systems, since this compounds in common dosage forms do not exert expected clinical effect, and therefore they are often abandoned early in discovery. In our research work a new nanosuspensions formulation method for poorly soluble low molecular weight drugs has been developed. Ibuprofen as a model drug was formulated as a nanosuspension using modified melt emulsification method.
	Objavljeno v		KOCBEK, Petra, BAUMGARTNER, Saša, KRISTL, Julijana. Int. j. pharm.. [Print ed.], 2006, vol. 312, no. 1-2, str. 179-186.
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		1906545
2.	Naslov	SLO	Nosilni sistemi za dostavo bioloških učinkovin.
		ANG	Delivery systems for biological drugs.
	Opis	SLO	Knjiga z naslovom Biološka zdravila: od gena do učinkovine opisuje razvoj tovrstnih zdravil od osnov molekularne biologije do njihove klinične uporabe. Posebno poglavje opisuje dostavne sisteme za peptide/proteine kot so liposomi, trdni lipidni nanodelci, polimerni nanodelci, polimerni miceli, dendrimeri, polimerni konjugati idr. Predstavljeni so tudi sistemi za vnos genov v organizem. Oblikovanje takšnih dostavnih sistemov je zelo specifično, saj mora tak sistem zagotoviti dostavo genskega materiala v nespremenjeni obliki v notranjost tarčne celice oz. v celično jedro.
		ANG	A book titled Biological drugs: from gene to active ingredient describes the evolution of such drugs from the basis of molecular biology to their final clinical application. A special chapter, that is devoted to nanosized systems for delivery of peptides/proteins include liposomes, solid lipid nanoparticles, polymeric nanoparticles, polymeric micelles, dendrimers, polymeric conjugates etc. Gene delivery systems are presented as well. Well-defined formulation

		approach is required in this case as therapeutic genes should be delivered into the cell nucleus of a specific cell.
	Objavljeno v	CEGNAR, Mateja, OBERMAJER, Nataša, KOS, Janko, KRISTL, Julijana. V: ŠTRUKELJ, Borut (ur.), KOS, Janko (ur.). Biološka zdravila : od gena do učinkovine. 1. izd. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, 2007, str. 210-247.
	Tipologija	1.16 Samostojni znanstveni sestavek ali poglavje v monografski publikaciji
	COBISS.SI-ID	2122609
3.	Naslov	<i>SLO</i> Poli(laktid-ko-glikolid) nanodelci kot nosilni sistem za dostavo inhibitorja cisteinske proteaze cistatina v rakave celice
		<i>ANG</i> Poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles as a carrier system for delivering cysteine protease inhibitor cystatin into tumor cells.
	Opis	<i>SLO</i> Cistatin kot modelno proteinsko učinkovino s potencialnim protitumornim delovanjem smo vgradili v nanodelce iz kopolimera mlečne in glikolne kisline z dvojno emulzijsko-difuzijsko metodo. S fluorescentno konfokalno mikroskopijo smo ugotovili, da nanodelci hitro vstopajo v celice, prosti cistatin pa zelo počasi. Nadalje, cistatin, ki smo ga v celico dostavili z nanodelci, je inhibiral proteolizno aktivnost katepsina B, prosti cistatin pa ne. Podeljen je bil domač (SI 21222 A) in mednarodni (WO 03/099262 A1) patent za postopek izdelave nanodelcev za proteinske učinkovine.
		<i>ANG</i> Cystatin as a model protein drug with antitumoral activity was incorporated into nanoparticles made of poly(lactic-co-glycolic) polymer using a double emulsion diffusion technique. By fluorescent confocal microscopy we observed that cystatin incorporated in nanoparticles rapidly entered the cells whereas free cystatin very slowly. Further, only cystatin delivered by nanoparticles effectively inhibited intracellular cathepsin B activity. A national (SI 21222 A) and international (WO 03/099262 A1) patent was granted for the process for production of nanoparticles for protein drugs.
	Objavljeno v	CEGNAR, Mateja, PREMŽL, Aleš, ZAVAŠNIK-BERGANT, Tina, KRISTL, Julijana, KOS, Janko. Exp. cell res., 2004, 301(1): 223-231.
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	1608305
4.	Naslov	<i>SLO</i> Vpliv polimorfizmov v genu CYP2C9, demografskih dejavnikov in sočasnega jemanja drugih zdravil na metabolizem varfarina ter na njegov odmerek.
		<i>ANG</i> Influence of CYP2C9 polymorphisms, demographic factors and concomitant drug therapy on warfarin metabolism and its dose.
	Opis	<i>SLO</i> Ovrednotili smo vpliv farmakogenetskih faktorjev ter sočasnega jemanja drugih zdravil na metabolizem varfarina in na njegov odmerek. Izvedli smo genotipizacijo polimorfizmov v genih CYP2C9 in določili plazemske koncentracije S- in R-varfarina ter izračunali plazemska očistka. Potrdili smo značilen vpliv genotipa CYP2C9, starosti, sočasne uporabe induktorjev metabolizma varfarina in TM na odmerek varfarina. Rezultati so sklepom FDA z dne 16.8.2007 postali sestavni del Povzetka temeljnih značilnosti zdravil Coumadin Tablets in Coumadin Injections proizvajalca Bristol-Myers Squibb.
		<i>ANG</i> The influence of pharmacogenetic factors and warfarin drug interactions on warfarin metabolism and maintenance dose were quantified. The patients were analysed for CYP2C9 polymorphism and S- and R-warfarin plasma concentrations, and plasma clearances were calculated. CYP2C9 genotype, age, warfarin metabolism inducers and BM contributed significantly warfarin dose requirement. The results were authorized by FDA on 16 August 2007 and are available as a part of SmPC of the medicines Coumadin tablets and Coumadin by Bristol-Myers Squibb.
	Objavljeno v	HERMAN D, LOCATELLI I, GRABNAR I, PETERNEL P, STEGNAR M, MRHAR A, BRESKVAR K, DOLŽAN V. Pharmacogenomics j., 2005, 5: 193-202
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek

	COBISS.SI-ID	1729649
5.	Naslov	<i>SLO</i> Razvoj in validacija LC-MS-MS metode za določevanje raloksifena in njegovih metabolitov v človeški plazmi.
		<i>ANG</i> Development and validation of a LC-MS-MS assay for determination of raloxifene and its metabolites in human plasma.
	Opis	<i>SLO</i> Sintetizirali smo standarde metabolitov s pomočjo rekombinantnih človeških encimov, jih izolirali, kromatografsko očistili in karakterizirali z LC-MS/MS. Razvili in validirali smo metodo, ki omogoča zanesljivo kvantifikacijo raloksifena in obeh metabolitov v samo 500 mikrolitrih plazme ali seruma z limito kvantifikacije 88 pg/L.
		<i>ANG</i> Glucuronide standards were synthesized by human recombinant enzymes, isolated, purified and characterized by LC-MS/MS. The developed method was validated for an accurate and precise quantification of raloxifene and its two glucuronides in only 500 microliters of human plasma with a limit of quantification for raloxifene of just 88 pg/mL.
	Objavljeno v	TRONTELJ J, BOGATAJ M, MARC J, MRHAR A. J.chrom.B, 2007, 855(2): 220-227
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID	2107505

6. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati programske skupine⁵

	Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat	
1.	Naslov	<i>SLO</i> Pelete z nevodnimi topili in postopek za njihovo izdelavo
		<i>ANG</i> Pellets containing non-aqueous fluids and the process for their preparation
	Opis	<i>SLO</i> Pri izdelavi pelet so se namesto vode uporabili polihidroksi alkoholi (npr. glicerol, propilenglikol idr.), ki so bili hkrati v funkciji aglomeracije osnovnih delcev pelet, sekundarno pa kot depoji za raztopljene, suspendirane ali emulgirane učinkovine. Uporaba nevodnih medijev je pomembna iz stabilnostnih vidikov, saj se pri izdelavi pelet izognemo fazi sušenja. Bistvena razlika od konvencionalnih pelet je zaostanek tekočine v peletah po izdelavi.
		<i>ANG</i> The present invention relates to pellets and a process for their preparation where polyhydroxy alcohols (glycerol, propilenglycol) are used as agglomerating fluids to avoid water during the manufacturing process of the pellets. The invention is foreseen to be very useful in the pharmaceutical industry by processing the water sensible active ingredients. The new pellets form have been named »pelliquets«
	Šifra	F.09 Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije
	Objavljeno v	FEDIJA ŠIRCA, Judita, SRČIČ, Stanko, DREU, Rok. Pellets containing non-aqueous fluids and the process for their preparation: international application number: PCT/SI203/000042. international publication number WO 2004/047799 A2. 2004; [S.l.: s.n.]. 17 f.
	Tipologija	2.24 Patent
	COBISS.SI-ID	1524081
2.	Naslov	<i>SLO</i> Organizacija letnih znanstvenih srečanj Tehnološke sekcije pri Slovenskem farmacevtskem društvu
		<i>ANG</i> Organization of annual scientific symposia of Pharmaceutical Technology Section at the Slovenian Pharmaceutical Society
	Opis	<i>SLO</i> Namen je izobraževanje farmacevtov, ki delujejo v regulativi, na univerzi in v industriji. Organizirani so bili naslednji simpoziji: 2004: Nanotehnologija v farmaciji , 2005: PAT – Procesne analize tehnologije v farmacevtski in kemijski industriji , 2006: Nove pomožne snovi in novosti pri njihovi uporabi , 2007: Voda v farmacevtskih oblikah: nujna, zelena ali neželena sestavina. <i>ANG</i> The main purpose is education of pharmacist working in regulatory agencies, academia and industry. We have organized the following symposia:

		ANG	2004: Nanotechnology in pharmacy, 2005: PAT – Process analytical technology in pharmaceutical and chemical industry, 2006: New excipients and novelties at their application, 2007: Water in dosage forms: necessary, wanted or unwanted component.
	Šifra		B.01 Organizator znanstvenega srečanja
	Objavljeno v		Zborniki predavanj Uredniki J. Kristl, F. Vrečer, S. Baumgartner, S. Srčič
	Tipologija		2.32 Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na domači konferenci
	COBISS.SI-ID		2140785
3.	Naslov	SLO	Ustanovitev spin off podjetja IGC Center d.o.o.
		ANG	Establishment of spin off enterprise IGC Center d.o.o.
	Opis	SLO	Podjetje IGC Center d.o.o. je bilo ustanovljeno leta 2005 pod okriljem Ljubljanskega univerzitetnega inkubatorja ter danes sodeluje s podjetji v Sloveniji in tujini. Strategija temelji na znanju in inovativnih pristopih, ki smo jih pridobili pri razvoju inverzne plinske kromatografije in ostalih metodah za fizikalno-kemijsko vrednotenje trdnih snovi na Fakulteti za farmacijo v Ljubljani. Naše izkušnje uspešno implementiramo pri reševanju težav v farmacevtski industriji. Z ustanovitvijo spin off podjetja se kaže direkten pretok znanja iz univerze v industrijo.
		ANG	Enterprise IGC Center d.o.o. was established in 2005 under patronage of Ljubljana University Incubator and today collaborates with companies in Slovenia and abroad. Strategy rests on knowledge and innovative approaches that were gained during development of inverse gas chromatography and other methods used for physico-chemical characterization of solids, at the Faculty of Pharmacy in Ljubljana. Experiences are successfully implemented to pharmaceutical industry in solving their problems. Establishment of spin off enterprises shows direct flow of the knowledge from university to industry.
	Šifra		F.20 Ustanovitev novega podjetja ("spin off")
	Objavljeno v		Interno gradivo UL FFA
	Tipologija		1.25 Drugi članki ali sestavki
	COBISS.SI-ID		2461234
4.	Naslov	SLO	Gostujoči urednik znanstvene publikacije International Journal of Pharmaceutics (A. Mrhar)
		ANG	Guest Editor of scientific publication International Journal of Pharmaceutics (A. Mrhar)
	Opis	SLO	Dve številki revije z izbranimi in recenziranimi najboljšimi prispevki (dolgi članki) iz 4. in 5. Srednjeevropskega simpozija iz farmacevtske tehnologije in biotehnologije (Ljubljana 2003, Dunaj 2001).
		ANG	Two issues of the journal containing best peer-reviewed full-length articles selected from the contributions presented at the 5th and 4th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biodelivery Systems (Ljubljana 2003, Vienna 2001)
	Šifra		C.03 Vabljeni urednik revije (guest-associated editor)
	Objavljeno v		Int J Pharm Volume 291, Nos. 1-2, 3 March 2005 Volume 256, Nos. 1-2, 30 April 2003
	Tipologija		2.25 Druge monografije in druga zaključena dela
	COBISS.SI-ID		1687665
5.	Naslov	SLO	Projekti za farmacevtsko industrijo
		ANG	Projects for pharmaceutical industry
	Opis	SLO	V sodelovanju s strokovnjaki iz Krke d.d. in Leka d.d. se vpeljujejo raziskave sproščanja in permeabilnosti zdravilnih učinkovin kot "predformulacijske in formulacijske študije", ki bistveno pripomorejo k skrajšanju časa potrebnega za razvoj novih generičnih zdravil ter k zmanjšanju števila potrebnih kliničnih

		preizkusov (bioekvivalenčnih raziskav) na zdravih prostovoljcih.
	ANG	In collaboration with the experts from companies Krka d.d. and Lek d.d., dissolution and permeability studies are being implemented as a part of preformulation and formulation studies that significantly shorten the time needed for the development of new generic drug products and reduce the number of necessary clinical trials (bioequivalence studies) on healthy volunteers.
Šifra		F.17 Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso
Objavljeno v		Interna poročila za farmacevtsko industrijo
Tipologija		2.12 Končno poročilo o rezultatih raziskav
COBISS.SI-ID		3691234

7. Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine⁶

7.1. Pomen za razvoj znanosti⁷

SLO

Program se vključuje v sodobne znanstvene trende s ciljem povečati učinkovitost zdravljenja. Proučevali smo različne pristope, poiskali korelacije med njimi in jih ovrednotili na izbranih modelnih učinkovinah. Pristop je bilo mogoče implementirati tako na klasične nizkomolekularne učinkovine kemijskega izvora kot tudi na novejšje učinkovine biološkega izvora (proteine). Razvili smo nove tehnike načrtovanja delcev, ki omogočajo pridobivanje delcev koloidnih in večjih delcev z uniformnimi lastnostmi, ki zagotavljajo njihovo procesibilnost v procesih izdelave zdravil in ponovljivo kakovost farmacevtskih izdelkov.

Z razvojem dostavnih sistemov, kot so nanodelci, je možno povečati učinkovitost zdravljenja in bistveno zmanjšati neželene učinke zdravil. Raziskovalno delo je dalo pomembne informacije o interakcijah med raznovrstnimi makromolekulami (polimeri in proteini) ter pokazalo ali lahko zakonitosti, ki veljajo v naravnih bioloških sistemih (molekularne interakcije, spontano konformiranje, biološko prepoznavanje, celični procesi) smiselno izkoristimo pri oblikovanju novih dostavnih sistemov. Raziskali smo omejitve in možnosti oblikovanja, s katerimi lahko premostimo pomanjkljivosti in izkoristimo prednosti, ki jih imajo proteinske učinkovine.

Tudi s proučevanjem mehanizmov in kinetike LADME procesov se program vključuje v sodobne znanstvene trende z namenom identificirati odločilne fizikalno-kemijske in biološke dejavnike, ki vplivajo na varnost in učinkovitost zdravil. Pri tem so ključnega pomena eksperimentalni modeli različne stopnje kompleksnosti, ki jih je potrebno razvijati glede na cilj raziskav. Program je sledil tem ciljem pri vseh procesih, katerim je učinkovina podvržena po različnih načinih dajanja. Z razvojem in vitro testov, ki omogočajo napovedovanje procesov sproščanja in absorpcije v in vivo pogojih dajanja zdravil na tešče in s hrano, smo bistveno doprinesli k nadaljni izgradnji BCS sistema, z razvojem eksperimentalnih pristopov za ugotavljanje in napovedovanje predsistemskega metabolizma pa odpravljamo eno njegovih glavnih pomanjkljivosti. V modele sproščanja smo uvedli nove fiziološke parametre in s tem dali ustrezno znanstveno težo sicer aplikativnemu pristopu, proučevanje permeabilnosti pa je dalo nove informacije o mehanizmih prehoda sluznic vseh proučevanih tipov učinkovin.

S farmakokinetično-farmakodinamičnimi modeli v povezavi z metodami populacijske farmakokinetike smo odkrili vzroke za variabilnost v farmakokinetiki, farmakodinamiki in posledično v kliničnih izidih, s čimer lahko predlagamo uvedbo ustreznih postopkov pred začetkom zdravljenja z zdravili (izogibanje sočasnemu dajanju več zdravilom, ugotavljanje genetskega polimorfizma transportnih in metaboličnih sistemov, upoštevanje demografskih in klinično-biokemičnih dejavnikov). To so najbolj aktualni znanstveni trendi pri optimizaciji odmerjanja zdravil, še posebno, če se temu pristopu pridružuje, tako kot v našem primeru, še vrednotenje stroškov in kvalitete življenja.

ANG

This research program can be viewed as a part of contemporary scientific trends in the field of development and evaluation of new safe and effective medicines with the purpose to increase the effectiveness of therapy. Different approaches have been used and their correlations evaluated using chosen model drugs, thus enabling their implementation on the classical low molecular as well as on the new protein drugs.

New techniques of particles design were developed that will enable the preparation of colloidal and larger particles of uniform properties, which will assure the processibility in the delivery systems production and high quality of final products.

With the development of delivery systems like nanoparticles the efficacy of the therapy might be increased significantly and drugs' adverse effects decreased. The results of our research

work gave us important information about interactions between different macromolecules (polymers and proteins) and showed how to apply the rules valid in natural biological systems (molecular interactions, spontaneous conformation, biological recognition, cell processes) for the preparation of new drug delivery systems. The possibilities how to circumvent the limitations and take the advantages of protein drugs when incorporating them in delivery systems were explored.

The contemporary scientific trends are followed also in the field of studying LADME processes to identify those critical physico-chemical and biological parameters that influence the safety and efficacy of medicines. The experimental models of diversified degree of complexity which were developed in accordance with the goal of our researches are of key importance. Our aims were followed considering all processes to which the drug is exposed after different modes of application. With the development of in vitro tests, which will enable us to describe the processes of drug release and absorption in in vivo conditions after fasted or fed administration, a significant contribution to further development of BCS system will be given and by experimental approaches for description and prediction of presystemic metabolism one of its main deficiencies will be clarified. Physiological parameters were introduced in the dissolution models to give common applicative approach additional scientific dimension and the results of permeability studies enable us a new insight in the mechanisms of mucosal transport of all studied types of drugs.

Pharmacokinetic-pharmacodynamic models combined with the methods of population pharmacokinetics help us to identify the reasons for variability in pharmacokinetics, pharmacodynamics and consequently in clinical outcomes. By the use of this technique, the introduction of appropriate procedures before the start of therapy, like avoidance of drug interactions, assessment of genetic polymorphism of transport and metabolic systems, consideration of demographic and clinical-biochemical factors, will be proposed. These studies represent most interesting scientific trends in the process of drug dosing optimization, especially if they are combined, as in our case, with monitoring economic and humanistic outcomes.

7.2. Pomen za razvoj Slovenije⁸

SLO

Rezultati predlaganega programa so pomembni tako za slovensko farmacevtsko industrijo kot tudi za slovenski zdravstveni sistem, saj regulatorni organi v Evropi (EMA) in ZDA (FDA) spodbujajo uvajanje tehnologij in metod, ki prospektivno zagotavljajo izdelavo kakovostnega in varnega farmacevtskega izdelka in njegovo racionalno uporabo.

Velika specifičnost in učinkovitost v nizkih koncentracijah daje proteinskim učinkovinam velik potencial v zdravljenju bolezni. Njihova uporaba v klinični praksi pa je mnogokrat omejena zaradi slabih biofarmacevtskih lastnosti. Velikost, hidrofilnost, zapletena in labilna struktura peptidov in proteinov so ključni dejavniki zaradi katerih se te učinkovine večinoma dajejo intravensko. Ker je s parenteralno aplikacijo povezano večkratno odmerjanje, sistemski toksični učinki, manjša sprejemljivost pri bolnikih ter višji stroški zdravljenja, je razvoj novih farmacevtskih oblik - nanodostavnih sistemov, ki lahko premostijo tovrstne pomanjkljivosti, ključnega pomena. Domača farmacevtska industrija je zaradi visoke tehnološke razvitosti sposobna znanja, pridobljena v okviru tega programa, pretvoriti v farmacevtske izdelke z visoko dodano vrednostjo.

Hkrati bodo izsledki raziskave pomembni za slovenska podjetja, ki se ukvarjajo z razvojem in izdelavo procesne opreme za farmacevtsko industrijo. Nadzorovanje in zagotavljanje ustreznosti kakovosti surovin, opreme in proizvodnih procesov, ki vstopajo oz. jih uporabljamo v proizvodnem procesu izdelave zdravil zagotavlja tudi kakovost končnega proizvoda. Na ta način se zmanjša delež izmeta v proizvodnji zdravil. Pri delu bodo imele prednosti racionalne tehnologije, ki s stališča proizvodnje zahtevajo ekonomično porabo energije, topil in časa. Rezultati programa bodo zagotavljali tudi znanja, ki so potrebna za obvladovanje vzdržljivosti slovenskega zdravstvenega sistema na področju porabe in uporabe zdravil. Farmakoekonomske in farmakoepidemiološke raziskave se vključujejo v širši kontekst zdravstvene ekonomike in so zaradi tega nacionalnega pomena.

ANG

The results of the proposed research program are important for the Slovenian pharmaceutical industry as well as for the Slovenian health care system, which have to follow the modern regulatory requests (EMA, FDA) for introducing the new technologies and application routes which will assure safe, effective and qualitative drug products and their rational use. Peptides and protein drugs are connected with high specificity, potency and effectiveness in small doses which will have a great impact on the human therapy in the near future. However, their use in the clinical praxis is more or less limited because of the unacceptable biopharmaceutical properties. These properties are a consequence of large molecular weight,

hydrophyllicity, complex and labile structure and reduce the use of already approved drugs to the parenteral route. This therapy is dealing with frequent dosing, additionally systemic adverse/toxic effect, lower patient compliance and higher costs. All these shortcomings are the driving forces for the pharmaceutical research regarding the development of new drug delivery systems, especially nanosystems. Slovenian pharmaceutical industry is able, due to its high technological level, to implement knowledge developed in this program into the pharmaceutical products with a very high added value.

Proposed research program includes also some new technology strategies which mean challenge for the Slovenian process technology industry as well. The optimized technology processes together with the quality of the input ingredients, drugs and excipients, represent imperative for the quality of the drug products. Inside of the program also the aspects of the rationality in the energy and the materials use are considered and implemented.

Proposed research program will also assure the knowledge which is important for sustainability of Slovenian health care systems in the fields of drug usage and utilization.

Pharmacoepidemiological and pharmaco-economic studies are included in wider context of health economics and are therefore of national importance.

8. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov⁹

Vrsta izobraževanja	Število mentorstev	Od tega mladih raziskovalcev
- magisteriji	31	
- doktorati	21	15
- specializacije	19	
Skupaj:	71	15

9. Zaposlitev vzgojenih kadrov po usposabljanju

Organizacija zaposlitve	Število doktorjev	Število magistrov	Število specializantov
- univerze in javni raziskovalni zavodi	11		
- gospodarstvo	8	16	11
- javna uprava	1	4	1
- drugo	1	6	7
Skupaj:	21	26	19

10. Opravljeno uredniško delo, delo na informacijskih bazah, zbirkah in korpusih v obdobju¹⁰

	Ime oz. naslov publikacije, podatkovne informacijske baze, korpusa, zbirke z virom (ID, spletna stran)	Število *
1.	KRISTL, Julijana. (ur): Nanotehnologija v farmaciji: Zbornik predavanj 16. simpozija Sekcije farmacevtskih tehnologov, 2004	9
2.	VREČER, Franc (ur): PAT - Procesne analize tehnologije v farmacevtski in kemijski industriji: Zbornik predavanj 17. simpozija Sekcije farmacevtskih tehnologov, 2005	9
3.	BAUMGARTNER, Saša (ur.), Nove pomožne snovi in novosti pri njihovi uporabi: Zbornik predavanj 18. simpozija Sekcije Farmacevtskih tehnologov, 2006. [COBISS.SI-ID 1966193]	11
4.	MRHAR, Aleš (ur.). Farm. vestn., 2006, let. 57, št. 4., str. 241-273 [COBISS.SI-ID 1996401]	6
5.	MRHAR, Aleš (ur.). Farm. vestn., 2006, let. 57, št. 3., str. 203-	7

	226 [COBISS.SI-ID 1996657]	
6.	MRHAR, Aleš (ur.), BOŽIČ, Borut (ur.), MARC, Janja (ur.), OBREZA, Aleš (ur.). Vloga farmacevta pri samokontroli in samozdravljenju : podiplomsko izobraževanje. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo, 2006. 99 str., ilustr. ISBN 961-6378-09-0. [COBISS.SI-ID 226638592]	11
7.	Baumgartner S. (ur): Voda v farmacevtskih oblikah: nujna, zelena ali neželena sestavina, Zbornik predavanj, 19. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov, 2007	9
8.	Formularium Slovenicum: Nacionalni dodatek k Evropski farmakopeji, vsakoletna redakcija in implementacija novih besedil in monografij iz Evropske farmakopeje, kar rezultira v izdaji vsakoletnega dopnila (2004---)	
9.	International Journal of Pharmaceutics: Aleš Mrhar, gostujoči urednik (2003---) European Journal of Hospital Pharmacy-Science: Mirjana Gašperlin - članica znanstvenega odbora (2006--)	2
10.	Journal of Drug Delivery Science and Technology, Julijana Kristl - članica uredniškega odbora (2004---) Acta Pharmaceutica: Aleš Mrhar, Odon Planinšek - člana uredniškega odbora (2004 ---) Pharmaceutical Technology Europe , Odon Planinšek - član uredniškega odbora (2005---) Zdravstveno varstvo: Mitja Kos - član uredniškega odbora (2006---) Zdravniški vestnik: Mrhar Aleš - član uredniškega odbora (2006-- -) Farmacevtski vestnik - Iztok Grabnar- član uredniškega odbora (2004---)	5 4 5 3 20

*Število urejenih prispevkov (člankov) /število sodelavcev na zbirki oz. bazi /povečanje obsega oz. število vnosov v zbirko oz. bazo v obdobju

11. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca

Sodelovanje v programski skupini	Število
- raziskovalci-razvijalci iz podjetij	16
- uveljavljeni raziskovalci iz tujine	2
- podoktorandi iz tujine	3
- študenti, doktorandi iz tujine	21
Skupaj:	42

12. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obravnavanem obdobju¹¹

Bilateralna sodelovanja:
o BI-GR/02-05-019: Priprava in vrednotenje novih organskih spojin z izboljšanimi fizikalno kemijskimi lastnostmi za zdravljenje določenih bolezni centralnega živčnega sistema - Preparation and evaluation of new organic substances with improved physicochemical and biological characteristics for treatment of certain central nervous system pathologies.: 1.1.2003 - 31.5.2005, nos.: prof. A. Kristl
o BI-BA/04-05-016: Izdelava terapevtskih dostavnih sistemov z metodo sol-gel: 2004-06, nos.: prof. S. Srčič
o MEST-CT-2004-504992: Marie Curie host fellowship for early stage research training: 2004-08, nos.: prof. J. Kristl
o BI-HU: 2006-08, Predformulacijske študije v razvoju trdnih in poltrdnih farmacevtskih oblik;

nos.: prof. S. Srčič
o BI-AR/06-08/05: Ovrednotenje izločanja protiparazitarnih zdravil v mleku pri drobnici mlečne pasme: 1.1.2006-31.12.2008, nos.: doc. I. Grabnar

Druge oblike mednarodnega sodelovanja:
o European IP- Galenos Course (2004-2007)
Workshop Lyon, Francija, Skin barrier function: pharmaceutical and cosmetic application
o COST Action D43 - Colloid and interface Chemistry for nanotechnology, 2007
o Project title: Towards a European PhD in Advanced Drug Delivery
Acronym: Galenos-Euro-PhD
Contract Number: MEST-CT-2004-504992
Network of Excellence, EOL FP6, 2004-2008
o Strukturni skladi: Center odličnosti RR1
o POSTGRADUATE EUROPEAN RADIOPHARMACY COURSE
Block 1: P H A R M A C Y, a Postgraduate European Radiopharmacy Course recognized by the EANM (European Association of Nuclear Medicine) Radiopharmacy Committee as theoretical module 1 in the Post-graduate specialization certificate program, which covers basic principles of pharmaceutical technology, GMP, QC, QA, pharmacokinetics and regulations. The course is opened to European students with university degree in pharmacy and chemistry.
o EU projekt DG SANCO SM 907: MINDFUL (Mental Health Information and Determinants for the European Level), 2005
o Program Socrates / Erasmus, Ljubljana (SLO), London (UK), Pavia (I), Brussels (B), Bonn (D), Braunschweig (D)

13. Vključenost v projekte za uporabnike, ki potekajo izven financiranja ARRS¹²

2004

1. Razvoj mikrokapsul, Lek, Marija Bogataj
2. Biofarmacevtsko vrednotenje farmacevtskih oblik, Krka, Marija Bogataj
3. Stabilnost zdravil, Krka, Vojko Kmetec
4. Farmakokinetična podpora pri razvoju generičnih zdravil, Krka, Iztok Grabnar
5. Vrednotenje zalog zdravil na domovih, ZZS, Mitja Kos, Aleš Mrhar
6. IV /58-106616/2003 aneks št.2, KRKA, Spremljanje stabilnosti prvih treh proizvodnih serij v obdobju 2004-2009, Stane Srčič
7. IV/2-2004, KRKA, Proučevanje površinskih lastnosti farmacevtskih surovin z inverzno plinsko kromatografijo, Odon Planinšek
8. RR- 1516/2003, LEK, Določanje površinskih lastnosti trdnih in poltrdnih materialov z inverzno plinsko kromatografijo (IGC), Stane Srčič
9. IV/2-2004, KRKA, Raziskave sladkornih talin, Stane Srčič
10. 76/106628/2004-2005, KRKA, Nanosuspenzije - nov pristop za povečanje hitrosti raztapljanja težko topnih učinkovin, Julijana Kristl
11. RR-1518/03, LEK, Razvoj postopka za izdelavo nanodelcev v farmacevtski industriji, Julijana Kristl
12. RR-1588/2004, LEK, Razvoj in optimizacija tehnoloških postopkov s talinami, Mirjana Gašperlin
13. RR-1589/2004, LEK, Izdelava pelet z različnimi granulacijskimi tekočinami, Stane Srčič

2005

14. V/74-106618/2004-2005, KRKA, Opredeliti vpliv različnih pH vrednosti v različnih predelih prebavavnega trakta na sproščanje učinkovine iz testirane oblike, s poudarkom opredelitve vpliva nihanj pH vrednosti znotraj fizioloških intervalov, Marija Bogataj
15. Aneks 1 k pog. IV/74-106618/2004-2005, KRKA, Opredeliti vpliv različnih pH vrednosti v različnih predelih prebavavnega trakta na sproščanje učinkovine iz testirane oblike, s poudarkom opredelitve vpliva nihanj pH vrednosti znotraj fizioloških intervalov, Marija Bogataj
16. IV/74-106618/2004-2005, KRKA, Opredeliti absorpcijske lastnosti tkiva vzdolž GIP podgane-preučiti regionalno permeabilnost in možnost korelacije/primerjave s humano permeabilnostjo, Albin Kristl
17. Aneks 1 k pog. IV/74-106618/2004-2005, KRKA, Opredeliti absorpcijske lastnosti tkiva vzdolž GIP podgane-preučiti regionalno permeabilnost in možnost korelacije/primerjave s humano permeabilnostjo, Albin Kristl
18. RU-101/2005, LEK, Določitev farmakokinetičnih parametrov za 5 novih spojin na podganah, določitev topnosti logP/logD in pKa za 5 spojin, določitev metabolitev nove učinkovine po inkubaciji s človeško mikroskopsko frakcijo z LC-MS, določitev tkivne porazdelitve nove učinkovine pri podganah z LC-MS, Aleš Mrhar
19. BIO 10/2005, LEK, PK in PD analiza novega biološkega zdravila, Aleš Mrhar
20. RU-64/2004, LEK, Razvoj farmacevtske oblike z novo učinkovino za aplikacijo v kolon,

- določitev farmakokinetičnih parametrov po intravenski aplikaciji 8 novih novih učinkovin na podganah, določitev vezave na humanih serumski albumin za 3 nove učinkovine, Aleš Mrhar
21. IV 67/2003-2004, KRKA, Razvoj biofarmacevtskega in farmakokinetičnega vrednotenja učinkovine v tabletah s podaljšanim sproščanjem, Aleš Mrhar
22. IV/92-106654/2005, KRKA, Raziskava stabilnosti z metodo mikrokolorimetrije, Vojko Kmetec
23. Pogodba, MERCK, Izdelava farmakoekonomske študije, Mitja Kos
24. Pogodba, ELI LILLY, Izdelava farmakoekonomske študije, Mitja Kos
25. IV/89-106628/2005, KRKA, Analize površinskih lastnosti vzorcev z inverzno plinsko kromatografijo (IGC) in elektronsko mikroskopijo (SEM), Odon Planinšek
26. IV/87-106628/2005; Aneks 1, KRKA, Raziskava tablet s podaljšanim sproščanjem učinkovine, Julijana Kristl
27. IV/96-106628/2005-aneks 2, KRKA, Raziskava 3 formulacij gastrozistentnih pelet, ki bodo vsebovale učinkovino, Odon Planinšek
28. IV/97-106628/2005, KRKA, Razvoj tablet s prirejenim sproščanjem, Saša Baumgartner
29. 76/106628/2004-2005, KRKA, Nanosuspenzije - nov pristop za povečanje hitrosti raztapljanja težko topnih učinkovin, Julijana Kristl
30. IV/58-106616/2003 aneks št.2, KRKA, Spremljanje stabilnosti prvih treh proizvodnih serij v obdobju 2004-2009, Stane Srčič
- 2006
31. IV/101-106 654/2006, Krka d.d., Raziskave in vrednotenje zdravilnih učinkovin in farmacevtskih pripravkov, Vojko Kmetec
32. BIO 5/2006, Lek d.d., Farmakokinetična in farmakodinamična analiza pegiliranih in heziliranih rekombinantnih proteinov iz skupine LA-EP2001, Aleš Mrhar
33. BIO 10/2005, Lek d.d., PK in PD analiza pegiliranih rekombinantnih proteinov iz skupine LA-EP2001, Aleš Mrhar
34. RU - 101/2005; Aneks št. RU-150/2006, Lek d.d., Določitev farmakokinetičnih parametrov za 5 novih spojin na podganah, določitev topnosti logP/logD in pKa za 5 spojin, določitev metabolitov LK-157 po inkubaciji s človeško mikrosomsko frakcijo z LC-MS, določitev tkivne porazdelitve LK-157 pri podganah, Aleš Mrhar
35. CRO S - 17/2006, LEK d.d., Modeliranje gibanja in mešanja delcev, Stane Srčič
42. POGODBA Pharmaceutical Works Polpharma S.A., Development and delivery of ODT Olanzapine, Stane Srčič
36. IV/58-106616/2003; Aneks 2, Krka d.d., Spremljanje stabilnosti prvih treh proizvodnih serij v obdobju 2004-2009, šifra proj.: KT 0503, Stane Srčič
37. IV/74-106618/2004-2005; Aneks 1, Aneks 2, Krka d.d., Opredeliti absorpcijske lastnosti tkiva vzdolž GIT podgane - preučiti regionalno permeabilnost in možnost korelacije/primerjave s humano permeabilnostjo, Albin Kristl
38. IV/74-106618/2004-2005; Aneks 1, Aneks 2, Krka d.d., Opredeliti vpliv različnih pH vrednosti v različnih predelih prebavnega trakta na sproščanje učinkovine iz testirane oblike, s poudarkom na opredelitvi vpliva nihanj pH vrednosti znotraj fizioloških intervalov, Bogataj Marija
39. IV/100-106 628, 106618/2006; Aneks 1 Krka d.d., Modifikacija profila sproščanja iz pelet obloženih s Kollicoatom SR, Marija Bogataj
40. RR-1588/2004, Lek d.d., Razvoj in optimizacija tehnoloških postopkov s talinami, Mirjana Gašperlin
41. POGODBA Astrazeneca UK Limited, Farmakoekonomske raziskave zdravil za zdravljanje gastroezofagealne refluksne bolezni v Sloveniji, Mitja Kos
42. POGODBA Roche farmacevtska družba d.o.o., Farmakoepidemiološke raziskave onkoloških zdravil v Sloveniji, Mitja Kos
43. POGODBA Astrazeneca UK Limited, Farmakoekonomska raziskava statinov v slovenskem zdravstvenem sistemu, Mitja Kos
44. POGODBA, Sanofi-Aventis d.o.o., Farmakoekonomska študija - Acomplia Markov model, ki temelji na modelu Rainbow 8.08, Mitja Kos
45. RR - 11 / 2006, Lek d.d., Razvoj in optimizacija tehnoloških postopkov s talinami, Rok Dreu
46. POGODBA PLIVA d.o.o. Zagreb, Študija permeabilnosti razvoja generečnih proizvodov, Simon Žakelj
- 2007
47. Pog.01/2007, Galex d.d., Murska Sobota, Razvoj HPLC metode za merjenje benzokaina in razpadnih produktov v mazilu Herplex, Odon Planinšek
48. 5/61-07, Brinox inženiring d.o.o., Razvoj nove neprave za granulacijo in oblaganje delcev v fluidiziranem sloju, Rok Dreu
49. POGODBA Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A., Quotation for ODT Olanzapine, Stane Srčič
50. POGODBA Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A., Quotation Proposal for Orlistat capsules, Stane Srčič
51. POGODBA Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A., Valsartan, Stane Srčič

52. POGODBA CBS Inštitut, poslovno sodelovanje, Stane Srčič
 53. IV /58-106616/2003 aneks št.2, Krka d.d., Spremljanje stabilnosti prvih treh proizvodnih serij v obdobju 2004-2009, šifra proj.: KT 0503, Stane Srčič
 54. IV-1/101 110, Krka d.d., Primerjava procesa direktnega tabletiranja in tableteranja kompaktnih in briktirane zmesi preko Hecklove analize, Rok Dreu
 55. ANEKS 4 K POG.IV/96-106628/2005, Krka d.d., Formulacije gastrozistentnih pelet z vsebnostjo lansoprazola, Odon Planinšek
 56. IV/103-106259/07, Krka d.d., Storitve na področju analiz in raziskav, po sprotnih naročilih, Odon Planinšek
 57. IV/106-106628/2007, Krka d.d., Ekspertno mnenje o surfaktantnih lastnosti vzorcev učinkovin, pomožnih snovi in končnih formulacij v obliki tablet, Odon Planinšek
 58. CRO S -17/2006, LEK d.d., Modeliranje gibanja in mešanja delcev, Stane Srčič
 59. RR 7/2006, Lek d.d., Razvoj postopka za izdelavo nanodelcev s slabo topno učinkovino v farmacevtski industriji, Pegi Ahlin Grabnar
 60. RR - 11 / 2006, Lek d.d., Razvoj in optimizacija tehnoloških postopkov s talinami, Rok Dreu
 61. RR - 2007/25, Lek d.d., Razvoj in optimizacija tehnoloških postopkov s talinami in tabletiranje obloženih pelet, Rok Dreu
 62. FRR - 2007/26, Lek d.d., Razvoj in optimizacija postopkov za izdelavo nanodelcev v farmacevtski industriji, Pegi Ahlin Grabnar
 63. RR - 11/2005, Lek d.d., Izdelava pelet z različnimi granulacijskimi tekočinami in reološko vrednotenje vlažnih zmesi s praškovnim reometrom, Stane Srčič
 64. Aneks št. 1 k RR- 1516/2003, Lek d.d., Določanje površinskih lastnosti trdnih in poltrdnih materialov z inverzno plinsko kromatografijo (IGC) veza pr L1-5094, Stane Srčič

14. Dolgoročna sodelovanja z uporabniki, sodelovanje v povezavah gospodarskih in drugih organizacij (grozdi, mreže, platforme), sodelovanje članov programske skupine v pomembnih gospodarskih in državnih telesih (upravni odbori, svetovalna telesa, fundacije, itd.)

Sodelovanje članov v državnih telesih :

1. S. Srčič - podpredsednik Komisije za registracijo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, Javna Agencija za zdravila in medicinske pripomočke
2. M. Gašperlin - Komisija za registracijo zdravil rastlinskega izvora, javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke
3. M. Gašperlin - Komisija za obravnavo strokovnih vprašanj v zvezi s kozmetičnimi proizvodi, Ministrstvo za zdravje, Urad za kemikalije
4. M. Kerec-Kos, Strokovni svet za zaščito živali, Ministrstvo za kmetijstvo, gozdarstvo in prehrano
5. M. Kos, A. Mrhar - Ministrstvo za zdravje RS, Delovna skupina za pripravo smernic za izdelavo in vrednotenje farmakoekonomskih študij
6. A. Mrhar - Ministrstvo za zdravje RS, Delovna skupina za pripravo Državnega programa za nadzor raka
7. A. Mrhar - Ministrstvo za zdravje, Zdravstveni svet in Komisija za biološka zdravila
8. A. Mrhar - član Komisije za zdravila I, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke
9. M. Kos - član Komisije za Klinična preskušanja zdravil, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke

Sodelovanje v evropskih inštitucijah:

1. S. Srčič, član RS v Komisiji za registracijo zdravil za uporabo v veterinarski medicini, Evropska agencija za zdravila (EMA), London

15. Skrb za povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06)¹³

Naslov	A. Mrhar, Izbrana lekarna - izmišljotina ali stvarnost?
Opis	Farmacevtska stroka na podlagi znanstvenih izsledkov razvija prakso, s katero lekarniški farmacevti prevzemajo odgovornost za bolnikove potrebe po zdravljenju z namenom doseči pozitivne terapevtske izide. Čeprav se ta praksa razvija z namenom preobrazbe farmacevtskega poklica, je njeno temeljno sporočilo, da je bolnik v središču pozornosti, pomembno tudi za razvoj sistema zdravstvenega varstva v celoti.
	A. Mrhar, B. Božič, A. Obreza (ur.). Vloga farmacevta pri samokontroli in

Objavljeno v	samozdravljenju. Fakulteta za farmacijo UL, podiplomsko izobraževanje, Ljubljana, junij 2006
COBISS.SI-ID	226638592

16. Skrb za popularizacijo znanstvenega področja (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10, 3.11, 3.12)¹⁴

Naslov	FERKOLJ, Ivan, MRHAR, Aleš, CVELBAR, Martina, SAJE, Mateja. Zdravila
Opis	Predstavljeni so bili znanstveni in strokovni vidiki vstopa in uporabe zdravil v slovenskem zdravstvenem sistemu.
Objavljeno v	Televizija Slovenija, 1. program : oddaja Polnočni klub. Ljubljana, 17.1.2009.
COBISS.SI-ID	2514545

17. Vpetost vsebine programa v dodiplomske in podiplomske študijske programe na univerzah in samostojnih visokošolskih organizacijah v letih 2004 – 2008

1.	Naslov predmeta	Fizikalna farmacija Farmacevtska tehnologija I in II Farmacevtska informatika Biofarmacija s farmakokinetiko Industrijska farmacija Stabilnost zdravil Socialna farmacija Kozmetologija Klinična farmacija Farmacevtska administracija Bolnišnična farmacija Biofarmacevtsko vrednotenje farmacevtskih oblik Farmakoeconomika Farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem
	Vrsta študijskega programa	univerzitetni
	Naziv univerze/fakultete	UL-Fakulteta za farmacijo
2.	Naslov predmeta	Biomedicinska informatika
	Vrsta študijskega programa	visokošolski strokovni
	Naziv univerze/fakultete	UL-Fakulteta za farmacijo
3.	Naslov predmeta	Farmacevtsko tehnološke operacije in farmacevtske oblike Molekularna biofarmacija in farmakokinetika Analitika učinkovin in metabolitov v biosistemih Farmacevtske oblike za uporabo v veterinarski medicini Farmakoeconomika Farmakoterapija Interakcije farmacevtskih oblik v biosistemih Izbrana poglavja iz fizikalne farmacije Izbrana poglavja iz kozmetologije Klinična farmakokinetika Metode za določanje pojavov na mejnih površinah Načrtovanje kakovosti in validacij v farmacevtski proizvodnji Načrtovanje novih farmacevtskih oblik Razvoj farmacevtskih ovojnin Regulatorni vidiki nekliničnih in kliničnih raziskav zdravil

		Reologija in bioreologija Stabilnost zdravil Toksikokinetika Transport in metabolizem učinkovin v biosistemi Uporaba termične analize v farmaciji
	Vrsta študijskega programa	doktorski (Biomedicina)
	Naziv univerze/fakultete	UL-Fakulteta za farmacijo
4.	Naslov predmeta	
	Vrsta študijskega programa	
	Naziv univerze/fakultete	
5.	Naslov predmeta	
	Vrsta študijskega programa	
	Naziv univerze/fakultete	
6.	Naslov predmeta	
	Vrsta študijskega programa	
	Naziv univerze/fakultete	
7.	Naslov predmeta	
	Vrsta študijskega programa	
	Naziv univerze/fakultete	

18. 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	☐	☐	☐	☒	
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:	Optimizacija izrabe vseh virov				
		☐	☐	☐	☒	

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 5., 6. in 7. 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:

vodja raziskovalnega programa		zastopniki oz. pooblaščen osebe raziskovalnih organizacij in/ali koncesionarjev
Aleš Mrhar	in/ali	Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

Kraj in datum:

Ljubljana

22.4.2009

Oznaka poročila: ARRS_ZV_RPROG_ZP_2008/1290

¹ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega programa. Največ 21.000 znakov vključno s presledki (približno tri in pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

² Največ 3000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

³ Samo v primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, 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., PREMŽL, A., ZAVAŠNIK-BERGANT, T., TURK, B., KOS, J.. Carboxypeptidase cathepsin

Zaključno poročilo o rezultatih raziskovalnega programa v obdobju 2004-2008

X mediates B2 - 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](#)

⁵ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov programske skupine, ki so nastali v času trajanja programa v okviru raziskovalnega programa, 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, 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 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](#)

⁶ Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si> [Nazaj](#)

⁷ Največ 4.000 znakov vključno s presledki [Nazaj](#)

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

⁹ Za raziskovalce, ki niso habilitirani, so pa bili mentorji mladim raziskovalcem, se vpiše ustrezen podatek samo v stolpec MR [Nazaj](#)

¹⁰ Vpisuje se uredništvo revije, monografije ali zbornika v skladu s Pravilnikom o kazalcih in merilih znanstvene in strokovne uspešnosti (Uradni list RS, št. 39/2006, 106/2006 in 39/2007), kar sodi tako kot mentorstvo pod sekundarno avtorstvo, in delo (na zlasti nacionalno pomembnim korpusu ali zbirki) v skladu z 3. in 9. členom istega pravilnika. Največ 1000 znakov (ime) oziroma 150 znakov (število) vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹¹ Navedite oziroma naštejite konkretne projekte. Največ 12.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹² Navedite konkretne projekte, kot na primer: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine ipd. in ne sodijo v okvir financiranja pogodb ARRS. Največ 9.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

¹³ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine strokovnega prispevka v slovenskem jeziku, ki se nanaša na povezavo znanja s slovenskim prostorom in za slovensko znanstveno terminologijo (Cobiss tip 1.04, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.17, 1.18, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratak opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki) ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. [Nazaj](#)

¹⁴ Navedite objavo oziroma prevod (soobjavo) članov programske skupine, povezano s popularizacijo znanosti (Cobiss tip 1.05, 1.21, 1.22, 2.17, 2.19, 3.10, 3.11, 3.12). Napišite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), kratak opis (največ 600 znakov vključno s presledki), navedite, kje je objavljen/a (največ 500 znakov vključno s presledki), ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. [Nazaj](#)

¹⁵ Komentar se nanaša na 18. točko in ni obvezen. Največ 3.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-ZV-RPROG-ZP/2008 v1.00a