

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2013/8



ZAKLJUČNO POROČILO RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1.Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	L2-2078
Naslov projekta	Novi dendritski polimeri kot nosilci za kontrolirano dostavo zdravilnih učinkovin
Vodja projekta	12318 Ema Žagar
Tip projekta	L Aplikativni projekt
Obseg raziskovalnih ur	8340
Cenovni razred	C
Trajanje projekta	05.2009 - 04.2012
Nosilna raziskovalna organizacija	104 Kemijski inštitut
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	258 Lek farmacevtska družba d.d.
Raziskovalno področje po šifrantu ARRS	2 TEHNIKA 2.04 Materiali 2.04.03 Polimerni materiali
Družbeno-ekonomski cilj	07. Zdravje

2.Raziskovalno področje po šifrantu FOS¹

Šifra	2.05
- Veda	2 Tehniške in tehnološke vede
- Področje	2.05 Materiali

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3.Povzetek raziskovalnega projekta²

SLO

V raziskovalnem projektu smo ovrednotili potencialno uporabo dendritskih polimerov (visoko razvejanih polimerov in dendrimerov) za dostavne sisteme nizkomolekularnih zdravilnih učinkovin. Dendritski polimeri so relativno nova vrsta polimerov, ki so, zaradi svojih edinstvenih kemijskih in fizikalnih lastnosti v primerjavi s tradicionalnimi

linearnimi polimeri, v ospredju mnogih raziskav. Raziskovalno delo je obsegalo sintezo dendrimerov nove kemijske sestave in ovrednotenje uporabe dendritskih polimerov za dostavne sisteme težko topnih zdravilnih učinkovin kot tudi zdravilnih učinkovin, ki izkazujejo termično, kemijsko ali fizikalno nestabilnost.

V prvem sklopu raziskav smo z namenom izboljšanja topnosti in hitrosti raztapljanja antidiabetične zdravilne učinkovine glimepirida pripravili trdne disperzije na osnovi dendritskih polimerov (visoko razvejanih polimerov in dendrimerov). In-vitro disolucijske študije so pokazale znatno povečanje vodo-topnosti in hitrosti raztapljanja glimepirida, ko je le-ta bil v trdnih disperzijah z dendritskimi polimeri v primerjavi s samo zdravilno učinkovino, ne glede na njeno fizikalno obliko - kristalno ali amorfno, kot tudi v primerjavi s trdnima disperzijama glimepirida s konvencionalnima linearnima polimeroma (PEG in Gelucire 50/13). Iz disolucijskih rezultatov je bila izračunana kapaciteta vgraditve glimepirida v/na dendritske polimere.

Da bi razumeli mehanizem vgrajevanja zdravilnih učinkovin v polimerni nosilec, smo raziskali ključne kemijske lastnosti učinkovine in dendritskih polimerov za tvorbo kompleksov, ki so zagotavljali izboljšano vodotopnost. V ta namen smo opredelili vrsto interakcij med zdravilno učinkovino in nosilcem v kompleksih, kvantitativno ovrednotili kristalizacijo učinkovine znotraj trdnih disperzij in določili porazdelitev velikosti delcev in morfologijo trnih disperzij. Rezultati so pokazali, da je glimepirid znotraj trdnih disperzij prisoten v amorfni obliki, ki je stabilizirana z vodikovimi vezmi.

Poleg glimepirida smo raziskali tudi možnost vgrajevanja drugih zdravilnih učinkovin z različnimi fizikalno-kemijskimi lastnostmi. Ugotovili smo, da je kapaciteta polnjenja dendritskega polimera intrinzična funkcija kemijske sestave polimera in zdravilne učinkovine ter arhitekture polimera.

Ker so trdne disperzije na osnovi dendritskih polimerov ekstremno higroskopne, smo le-te vgradili v končno trdno farmacevtsko obliko, to je filmsko obložene tablete in ovrednotili njihovo kemijsko in fizikalno stabilnost. Študije stabilnosti so pokazale, da je amorfni glimepirid v trdni disperziji, ki je vgrajena v tableto, kemijsko stabilen, četudi so bile tablete izpostavljene povišani temperaturi in vlagi. Omenjena parametra imata vpliv na razpadni čas tablet in posledično na hitrost raztapljanja glimepirida. Omenjeni vpliv vlage in temperature je mnogo manj izražen v primeru filmsko obloženih tablet.

ANG

In this project, we evaluated the potential use of dendritic polymers (highly branched polymers and dendrimers) for delivery of low molar mass drugs. The dendritic polymers are a relatively new type of polymers, that are currently in focus of many researchers due to their unique chemical and physical properties in comparison with traditional linear polymers. The research work focused on the synthesis of dendrimers with novel chemical composition and on the evaluation of the use of dendritic polymers in delivery systems of poorly water-soluble active substances as well as active substances exhibiting thermal, chemical or physical instability.

In the first part of research work we prepared the solid dispersions of poorly water-soluble antidiabetic drug glimepiride and dendritic polymers (hyperbranched polymers and dendrimers). The results of in-vitro dissolution studies showed that aqueous solubility and dissolution rate of glimepiride within the solid dispersions based on dendritic polymers significantly enhanced as compared to the pure glimepiride in crystalline or amorphous form as well as the solid dispersions of glimepiride with conventional inactive ingredients, i.e., poly(ethylene glycol) and Gelucire 50/13. The drug loading capacity of dendritic polymers was also evaluated.

In order to understand the mechanism of incorporation of active substances in polymeric carrier, which provides improved aqueous solubility, the interactions between the drug and the carrier were studied, the degree of drug crystallization within the solid dispersions as well as the particle size distribution and morphology were studied. The results showed that glimepiride is in amorphous form within the solid dispersions, which is stabilized by hydrogen bonds.

Beside glimepiride, we studied the possibility of incorporation of other active

substances with different physicochemical properties into the dendritic polymers. We found that loading capacity of dendritic polymer is an intrinsic function of the chemical composition of the polymer and active ingredient as well as the polymer architecture.

Since the solid dispersions based on dendritic polymers are extremely hygroscopic, they were built in the final solid dosage form, i.e., film-coated tablets for which the chemical and physical stability were evaluated. Stability studies have shown that glimepiride, which is amorphous form within the solid dispersion, is chemically stable, even if tablets were exposed to elevated temperature and/or moisture. In-vitro dissolution studies showed some impact of storage conditions on the tablet cores' disintegration time and, consequently, on drug release rate. Storage conditions much less affect the physical stability of coated tablets, which was ascribed to reduced tablet hygroscopicity due to the presence of protected coating.

4. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem projektu³

Doseganje ustrezne vodotopnosti zdravilnih učinkovin po peroralnem dajanju je eden ključnih dejavnikov za uspešen razvoj zdravil. Poznani so številni pristopi za izboljševanje vodotopnosti učinkovin, kot so tvorba soli, zmanjševanje velikosti delcev, uporaba ciklodekstrinov ali površinsko aktivnih snovi, tvorbo predzdravil, kompleksov, trdnih disperzij, kokristalov in pretvorbo kristalne oblike v amorfno obliko. Vsak od naštetih pristopov ima določene prednosti in pomanjkljivosti, ki so dandanes predmet številnih raziskav.

Mnoge raziskave prikazujejo povečanje topnosti in hitrost raztapljanja s pretvorbo kristalne oblike učinkovine v manj stabilno amorfno. Možnost za stabilizacijo amorfne strukture je izdelava trdnih disperzij. Najpogostejši način njihove priprave je raztapljanje oziroma dispergiranje učinkovine in inertnega nosilca (polimera) v organskem topilu, ki mu sledi hitro odparevanje. Polimeri, ki se najpogosteje uporabljajo za pripravo trdnih disperzij, so linearni hidrofilni polimeri. Slednji v stiku z učinkovino povečajo njihovo vodotopnost preko ohranjanja učinkovine v molekularnem stanju ter povečanja specifične površine.

V zadnjem desetletju so v ospredju raziskav relativno novi polimerni materiali, tako imenovani dendritski polimeri, kamor sodijo dendrimeri in visoko razvejani polimeri. Dendrimeri imajo dobro definirano kemijsko zgradbo, pravilno razvejanost, sferično obliko v nanometrskih velikostih, majhno disperznost molske mase in multifunkcionalno površino. Zaradi dobro definirane in tri-dimenzionalne strukture so izredno primerni dostavni sistemi za učinkovine. Učinkovine so vanje lahko vgrajene nekovalentno z umestitvijo v prazne vmesne prostore v notranjosti dendrimerne strukture, ali pa so vezane na funkcionalne skupine na površini dendrimeru. Kljub številnim dobrim lastnostim, ki jih izkazujejo dendrimeri, pa je ena izmed njihovih ključnih slabosti kompleksna sinteza.

V primerjavi s sintezo dendrimerov je sinteza visoko razvejanih polimerov enostavnejša in cenejša ter zato veliko bolj primerna za proizvodnjo v večjem obsegu. Visoko razvejani polimeri imajo razvejano strukturo, ki pa ni idealna, saj poleg dendritskih in terminalnih ponavljajočih enot, vsebujejo tudi linearne ponavljajoče enote. Lastnosti visoko razvejanih polimerov so odvisne od kemijske narave monomerov, ki tvorijo ogrodje, funkcionalnih skupin na površini, stopnje razvejanosti ter porazdelitve molekulskih mas. Zaradi nizkih stroškov pridobivanja visoko razvejanih polimerov, možnosti prilagajanja lastnosti ter multifunkcionalnosti končnih skupin, tovrstni polimeri omogočajo številne nove in drugačne pristope v tehnologiji zdravil.

Cilj raziskav projekta je bil pripraviti in vrednotiti dostavne sisteme, katerih osnovo predstavljajo dendritski polimeri, v katere je vgrajena zdravilna učinkovina z namenom povečevanja vodotopnosti in hitrosti raztapljanja.

V prvem delu raziskav smo proučevali trdne disperzije visoko razvejanih poliesteramidnih polimerov s hidroksilnimi/terciarnimi aminskimi funkcionalnimi skupinami in zdravilnih učinkovin, ki so slabo topne v vodi. Za modelno učinkovino smo izbrali glimepirid, ki je antidiabetična učinkovina, ki glede na BCS (Biopharmaceutics classification system) klasifikacijo sodi v razred II (slaba vodo-topnost ter dobra permeabilnost). Trdne disperzije visoko razvejanih polimerov in zdravilne učinkovine smo pripravili z metodo raztapljanja v organskem topilu in odparevanja. V tej fazi smo posebno pozornost posvetili izbiri usterzljiv eksperimentalnih pogojev za nekovalentno polnjenje in izolacijo kompleksa. Razvili smo tudi metodo za določitev kapacitete vgrajevanja učinkovine v polimerni nosilec ter komplekse ovrednotili s stališča fizikalno kemijskih lastnosti, izboljšanja vodotopnosti in stabilnosti. Ustreznost razvitega kompleksa v smislu izboljšane topnosti smo proučili v simuliranih fizioloških pogojih, za kar smo morali razviti prirejeno metodo testa raztapljanja.

V nadaljevanju smo primerjali vodo-topnost in hitrost raztapljanja glimepirida v trdnih disperzijah z visoko razvejanima polimeroma in rezultate primerjali z rezultati, dobljenimi s trdnima disperzijama glimepirida in konvencionalnima linearnima polimeroma, to je polietilenglikola 6000 (PEG) in stearoil polietilen glicerida (Gelucire 50/13), ki je zmes, mono-, di- in tri-gliceridov ter estrov maščobnih kislin in polietilenglikola. In-vitro disolucijske študije so pokazale znatno povečanje vodo-topnosti in hitrosti raztapljanja glimepirida, ko je le-ta bil v trdnih disperzijah z visoko razvejanima polimeroma v primerjavi s samo zdravilno učinkovino, ne glede na njeno fizikalno obliko - kristalno ali amorfno, kot tudi v primerjavi s trdnima disperzijama glimepirida z linearnima polimeroma (PEG in Gelucire 50/13). Iz disolucijskih rezultatov je bila izračunana tudi kapaciteta vgraditve glimepirida v/na oba HB polimera, ki je znašala okrog 5 % m/m za HB polimer s hidroksilnimi in 8 % m/m za HB polimer s terciarnimi aminskimi funkcionalnimi skupinami.

Sintetizirali smo tudi nove biorazgradljive in biokompatibilne poliestrske in poliesteramidne dendrimere s hidroksilnimi funkcionalnimi skupinami z natančno definirano strukturo in molsko maso in na njihovi osnovi pripravili trdne disperzije z glimepiridom. Ugotovili smo, da je kapaciteta polnjenja odvisna od molske mase oziroma generacije dendrimera in da je pri višjih generacijah dendrimera primerljiva visoko razvejanemu poliesteramidnemu polimeru s hidroksilnimi funkcionalnimi skupinami, ne glede na kemijsko sestavo dendrimera (poliestrski ali poliesteramidni).

Da bi razumeli mehanizem vgrajevanja zdravilnih učinkovin v polimerni nosilec, smo raziskali ključne kemijske lastnosti učinkovine in dendritskih polimerov za tvorbo kompleksov, ki so zagotavljali izboljšano vodotopnost. V ta namen smo kvalitativno ovrednotili kristalizacijo učinkovine znotraj trdnih disperzij z XRD in DSC ter določili porazdelitev velikosti delcev in morfologijo s SEM. Vrste interakcij med zdravilno učinkovino in nosilcem v kompleksih smo raziskali z NMR in FTIR tehnikama. Rezultati so pokazali, da je glimepirid znotraj trdnih disperzij prisoten v amorfni obliki, ki je stabilizirana z vodikovimi vezmi, ki se tvorijo med NH skupino sulfonilsečninskega segmenta glimepirida in karbonilnimi skupinami amidnih in estrskih vezi dendritskih polimerov. Poleg tega so rezultati pokazali tudi na interakcije med rahlo kislim protonom NH skupine sulfonilsečninskega segmenta glimepirida in terciarnimi aminskimi funkcionalnimi skupinami visoko razvejanega polimera. Posledica je nekoliko višja kapaciteta vezave glimepirida v primeru trdne disperzije na osnovi visoko razvejanega polimera s terciarnimi aminskimi funkcionalnimi skupinami.

Poleg trdnih disperzij glimepirida in dendritskih polimerov smo pripravili tudi trdne disperzije drugih zdravilnih učinkovin z različnimi fizikalno-kemijskimi lastnostmi. Ugotovili smo, da je kapaciteta polnjenja dendritskih polimerov intrinzična funkcija kemijske sestave in arhitekture samega polimera kot nosilca in kemijske narave zdravilne učinkovine.

V naslednji stopnji smo kompleks med dendritskim polimerom in učinkovino vgradili v trdno farmacevtsko obliko (tableto) z uporabo direktnega stiskanja in ovrednotili tudi njeno kemijsko in fizikalno stabilnost. Študije stabilnosti so pokazale, da je amorfni glimepirid v trdni disperziji, ki je vgrajena v tableto, kemijsko stabilen,

čtetudi so bile tablete izpostavljene ekstremnim pogojem, to je povišani temperaturi in vlagi. Omenjena parametra imata vpliv na razpadni čas tablet in posledično na hitrost raztapljanja glimepirida, kar se je pokazalo tekom in vitro disolucijskih študij. Obenem je prišlo tudi do nekolikošnega znižanja vodo-topnosti glimepirida, kar smo pripisali delni rekristalizaciji zdravilne učinkovine pri ekstremnih pogojih hranjenja tablet. Omenjeni vpliv vlage in temperature je bil mnogo manj izražen v primeru, ko smo tablete dodatno filmsko obložili, da smo zaščitili izredno higroskopsko trdno disperzijo pred atmosfersko vlago.

Ker so dendritski polimeri relativno nove in kompleksne makromolekule, smo preliminarно ovrednotili njihovo biokompatibilnost, to je vpliv na hemolizo rdečih krvnih celic. Rezultati študij so pokazali, da je koncentracija dendritskih polimerov, ki povzroči hemolitični učinek na rdeče krvne celice, približno 100 krat višja od predvidene gastrointestinalne luminalne koncentracije, zaradi česar je verjetnost citotoksičnosti pri uporabi dendritskih polimerov za dostavne sisteme zelo majhna.

Raziskave za povečevanje topnosti in hitrosti raztapljanja težko vodo-topnih zdravilnih učinkovin s pripravo trdnih disperzij na osnovi dendritskih polimerov predstavljajo originalen znanstveni prispevek in izviren pristop pri iskanju rešitev za optimizacijo odmerka učinkovine in tako za doseg želenega terapevtskega učinka. Raziskave in rezultati tega projekta so omogočili boljše razumevanje strukture tako nastalih kompleksov in mehanizmov povečevanja topnosti slabo-topnih zdravilnih učinkovin v trdnih disperzijah na osnovi dendritskih polimerov, saj je le na ta način eksperimentalna spoznanja mogoče prenesti tudi v prakso za izdelavo zdravil v farmacevtski industriji.

5. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem projektu in zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

Ocenjujemo, da je stopnja realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev v okviru načrtovanih.

V obdobju trajanja projekta smo:

- raziskali možnost uporabe dendritskih polimerov v dostavnih sistemih težko vodotopnih zdravilnih učinkovin (patentna prijava WO 2011/042463 (A2) in znanstvena publikacija: Int. J. Pharm. 2010).
- na primeru antidiabetične zdravilne učinkovine glimepirida smo raziskali vrsto nekovalentnih interakcij med učinkovino in nosilcem (znanstvena publikacija: Journal of pharmaceutical sciences, 2011)
- sintetizirali smo nove poliestrske in poliesteramidne dendrimere na osnovi 2,2-bis (metilol)propionske kisline, različnih molskih mas z natančno in pravilno razvejano strukturo. (patentna prijava: Brezavšček, Neja, Čusak, Anja, Pahovnik, David, Žagar, Ema. Alifatski poliesteramidni dendrimeri: P-201200098, 2012-03-30 [COBISS.SI-ID 4956954] in 2 članka v pripravi). Novo sintetizirane dendrimere smo testirali za dostavne sisteme težko topnih nizkomolekularnih zdravilnih učinkovin (članek v pripravi).
- raziskali smo vpliv arhitekture, kemijske sestave in molske mase na kapaciteto polnjenja dendritskih polimerov kot tudi vrste interakcij med zdravilno učinkovino in polimernim nosilcem.
- izdelali smo končno trdno farmacevtsko obliko (tablete) za trdno disperzijo glimepirida na osnovi dendritskih polimerov in raziskali njeno kemijsko in fizikalno stabilnost. Tablete so bile dodatno filmsko obložene, da smo zaščitili izredno higroskopsko trdno disperzijo pred atmosfersko vlago. (znanstvena publikacija: Pharm. dev. technol., 2013).
- rezultati projekta omogočajo boljše razumevanje strukture kompleksov zdravilna učinkovina/dendritski polimer in mehanizmov povečevanja topnosti slabo-topnih zdravilnih učinkovin v trdnih disperzijah na osnovi dendritskih polimerov.
- Ker so dendritski polimeri relativno nove in kompleksne makromolekule, smo preliminarно ovrednotili njihovo biokompatibilnost, to je vpliv na hemolizo rdečih krvnih celic. Rezultati študij so pokazali, da je koncentracija dendritskih polimerov, ki

povzroči hemolitični učinek na rdeče krvne celice, približno 100 krat višja od predvidene gastrointestinalne luminalne koncentracije, zaradi česar je verjetnost citotoksičnosti pri uporabi dendritskih polimerov za dostavne sisteme zelo majhna.

6. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega projekta oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine⁵

Projekt je bil izveden po programu.

7. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	2834289	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Uporaba poli(esteramidnih) visoko razvejenih polimerov za izboljšanje topnosti slabo vodotopne zdravilne učinkovine glimepirida
		ANG	Hyperbranched poly(esteramides) as solubility enhancers for poorly water-soluble drug glimepiride
	Opis	SLO	Pomembnost dosežka je, da smo pokazali, da topnost hidrofbne zdravilne učinkovine glimepirida lahko izboljšamo s pripravo trdne disperzije glimepirida z visoko razvejenim polimerom. Vpliv omenjenega dosežka na zainteresirano javnost izkazuje objava v časniku Medicinske novice: http://www.newsrx.com/healtharticles/2100283.html in vabljeno predavanje z naslovom: »Dendritic polymers in drug delivery plications« na 5. EU konferenci Chemistry toward Biology.
		ANG	The aim of this work was to study the feasibility of using hyperbranched polymers with highly branched structure and a large number of functional groups as solubilization enhancers for poorly water-soluble drugs. Antidiabetic drug glimepiride was used as a model drug and commercially available hyperbranched poly(esteramide)s as drug carriers. The results of in vitro dissolution studies showed significantly enhanced aqueous-solubility of glimepiride in the form of solid dispersions with hyperbranched poly(esteramide)s as compared to pure glimepiride in crystalline or amorphous form. The results of IR spectroscopic measurements revealed that improved solubility is a consequence of a complex formation between glimepiride and hyperbranched polymer. HB poly(esteramide)s with carbonyls of ester (O)-Cdouble bond; length as m-dashO and amide (N)-Cdouble bond; length as m-dashO groups serve mainly as a source of proton acceptor groups to which NH groups of glimepiride establish hydrogen bonds. Due to complex formation, glimepiride is within solid dispersions with HB polymers amorphous up to concentration of 5% (w/w) as revealed by X-ray powder diffraction measurements. Above this limit, glimepiride crystallizes as a separate phase during solvent evaporation. The importance of this study is that we have shown that the solubility of poorlysoluble drug glimepiride can be improved by preparing solid dispersion based on poly(esteramide) hyperbranched polymers. The influence of the mentioned results on the interested public is reflected in publication of newspaper article in NewsRx: http://www.newsrx.com/healtharticles/2100283.html and in invited lecture with the title: Dendritic polymers in drug delivery applications« on 5th EU conference Chemistry toward Biology.
	Objavljeno v	Elsevier/North-Holland; International journal of pharmaceutics; 2010; vol. 396, no. 1-2; str. 119-126; Impact Factor: 3.607; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.785; A': 1; WoS: TU; Avtorji / Authors: Reven Sebastjan, Grdadolnik Jože, Kristl Julijana, Žagar Ema	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2.	COBISS ID	4713498	Vir: COBISS.SI

	Naslov	SLO	Določitev interakcij med glimepiridom in visokorazvejenimi polimeri v trdni disperziji	
		ANG	Determination of the interaction between glimepiride and hyperbranched polymers in solid dispersions	
	Opis	SLO	Z namenom, da bi izboljšali slabo vodotopnost zdravilne učinkovine glimepirida, ki spada v sulfonilurea skupino antidiabetičnih zdravilnih učinkovin, smo pripravili trdne disperzije glimepirida s poli(esteramidnimi) visokorazvejenimi polimeri, različne kemijske sestave. Rezultati X-ray difrakcijskih študij so pokazale, da je glimepirid v trdnih disperzijah v nekristalinični obliki, kar kaže da je molekularno dispergirani v amorfni matrici visokorazvejenih polimerov. Rezultati NMR in FTIR študij so pokazali, da glimepirid z visokorazvejenimi polimeri tvori kompleks, kar smo potrdili tudi z računskimi simulacijami. Kompleks je stabiliziran z vodikovimi vezmi med NH skupino sulfonilurea segmenta glimepirida in karbonilnimi skupinami amidnih in estrskih vezi visokorazvejenih polimerov. Nekoliko kisel proton NH skupine sulfonilurea segmenta glimepirida interagira tudi s terciarnimi aaminskimi funkcionalnimi skupinami visokorazvejenega polimera. To pa je tudi razlog, da je kapaciteta polnjenja visokorazvejenega polimera s terciarnimi aaminskimi skupinami večja od visokorazvejenega polimera s hidroksilnimi funkcionalnimi skupinami. Zaradi nastanka kompleksa med glimepiridom in polimernim nosilcem, je topnost kot tudi hitrost raztapljanja glimepirida v vodi znatno izboljšana v primerjavi s topnostjo samega glimepirida.	
		ANG	Solid dispersions of glimepiride, belonging to the sulfonylurea group of antidiabetic drugs, and poly(ester amide) hyperbranched polymers of different chemical compositions were prepared in order to improve glimepiride's poor water solubility. X-ray powder diffraction results show that glimepiride is in noncrystalline form, indicating that drug molecules are molecularly dispersed within the amorphous hyperbranched polymers. Nuclear magnetic resonance spectroscopy and Fourier transform-infrared spectroscopy results reveal the complex formation between the glimepiride drug and the particular hyperbranched polymer, which was confirmed also by quantum chemical calculations. The complex is stabilized by a hydrogen-bond interaction between the NH group of the sulfonylurea segment of glimepiride and the carbonyls of the amide and ester bonds of the hyperbranched polymers. The slightly acidic proton of the NH group of the sulfonylurea segment of glimepiride is also involved in an interaction with the tertiary amino functional groups of the hyperbranched polymer. As a consequence, the loading capacity is higher for the hyperbranched polymer with the tertiary amino groups. Owing to a complex formation between glimepiride and a particular hyperbranched polymer, glimepiride's water solubility and its dissolution rate are considerably improved relative to the pure glimepiride drug.	
	Objavljeno v		The Association; Journal of pharmaceutical sciences; 2011; Vol. 100, iss. 11; str. 4700-4709; Impact Factor: 3.055; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 3.001; WoS: DX, DY, TU; Avtorji / Authors: Pahovnik David, Reven Sebastjan, Grdadolnik Jože, Borštnar Rok, Mavri Janez, Žagar Ema	
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek	
	3. COBISS ID		3075697	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Priprava in opredelitev tabletne formulacije na osnovi trdne disperzije glimepirida in poli(ester amidnega) visokorazvejenega polimera	
		ANG	Preparation and characterization of tablet formulation based on solid dispersion of glimepiride and poly(ester amide) hyperbranched polymer	
			Študirali smo možnost vgraditve trdne disperzije na osnovi visoko	

	Opis	SLO	razvejenega polimera v tableto z uporabo direktnega stiskanja. Tablete so bile dodatno filmsko obložene, z namenom zaščititi izredno higroskopno trdno disperzijo pred atmosfersko vlago. Preliminarne študije stabilnosti so pokazale, da je amorfni glimepirid v trdni disperziji, ki je vgrajena v tableto, kemijsko stabilen, četudi so bile tablete izpostavljene povišani temperaturi in vlagi. Omenjena parametra imata vpliv na razpadni čas tablet in posledično na hitrost raztapljanja glimepirida, kar se je pokazalo tekom in vitro disolucijskih študij. Obenem je prišlo tudi do nekolikšnega znižanja vodotopnosti glimepirida, kar smo pripisali delni rekristalizaciji zdravilne učinkovine pri ekstremnih pogojih hranjenja tablet. Omenjeni vpliv vlage in temperature je mnogo manj izražen v primeru filmsko obloženih tablet.
		ANG	The feasibility of incorporating a solid dispersion containing poorly soluble antidiabetic drug glimepiride and poly(ester amide) hyperbranched polymer into a tablet using a direct-compression tableting technique was investigated. Tablet cores were additionally coated with hydroxypropyl methylcellulose phthalate in order to protect the extremely hygroscopic solid dispersion from atmospheric moisture. Preliminary stability studies show that glimepiride, which is in amorphous form within solid dispersion, is chemically stable, even if tablets are exposed to elevated temperature and/or moisture. In-vitro dissolution studies show some impact of storage conditions on the tablet cores disintegration time and, consequently, drug release rate. Glimepiride solubility also deteriorates somewhat, most probably due to its partial recrystallization. Storage conditions much less affect the physical stability of coated tablets, which was ascribed to reduced tablet hygroscopicity due to the presence of protecting coating. The hyperbranched polymers are rather new and complex macromolecules. Therefore, we addressed also the biocompatibility of hyperbranched polymer, i.e., its impact on haemolysis of the red blood cells. The concentration required for the haemolytic effect on the red blood cells is around 100-times higher than its expected gastrointestinal luminal concentration, which makes the occurrence of hyperbranched polymer mediated cytotoxicity very unlikely.
		Objavljeno v	Marcel Dekker, Inc.; Pharmaceutical development and technology; 2013; Vol. 18, no. 2; str. 323-332; Impact Factor: 1.363; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.705; WoS: TU; Avtorji / Authors: Reven Sebastjan, Homar Miha, Peternel Luka, Kristl Julijana, Žagar Ema
		Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
4.	COBISS ID	4487194	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Alifatski visokorazvejeni poliestri – Določitev strukture in lastnosti v raztopinah in trdnem stanju
		ANG	Aliphatic hyperbranched polyesters based on 2,2-bis(methylol)propionic acid-determination of structure, solution and bulk properties
	Opis	SLO	Opisan je vpliv pogojev sinteze visoko razvejenih polimerov na njihove strukturne karakteristike in molsko maso, kot tudi vpliv teh parametrov na lastnosti visoko razvejenih polimerov v raztopini in trdnem stanju. Navedena je tudi njihova potencialna možna uporaba. Pregledni članek je rezultat našega večletnega znanstvenega raziskovanja na področju visoko razvejanih polimerov in dejstva, da so visoko razvejani polimeri zaradi specifičnih lastnosti izredno zanimivi polimeri ne le v raziskovalni sferi ampak tudi za aplikativne namene.
			Due to their highly branched structure and the large number of functional groups hyperbranched polymers possess unique properties that make them interesting for uses in a wide variety of applications. Some of the most widely investigated hyperbranched polymers are the polyesters based on

	ANG	2,2-bis(methylol)propionic acid. In this paper we present the results of characterization studies of hyperbranched polyesters based on 2,2-bis(methylol)propionic acid which show that they are very complex products with a multidimensional distribution of various properties. The influence of the synthesis conditions on the structure and molar-mass characteristics of hyperbranched polyesters as well as the findings that allow a thorough understanding of the structure-property relationships are reviewed in detail.
Objavljeno v		Pergamon Press; Progress in polymer science; 2011; Vol. 36, iss. 1; str. 53-88; Impact Factor: 24.100; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.978; A'': 1; A': 1; WoS: UY; Avtorji / Authors: Žagar Ema, Žigon Majda
Tipologija		1.02 Pregledni znanstveni članek

8. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati projektne skupine⁷

	Družbeno-ekonomski dosežek		
1.	COBISS ID	4829722	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Farmacevtska formulacija slabo topne zdravilne učinkovine na osnovi visokorazvejenih polimerov
		ANG	Pharmaceutical composition comprising poorly soluble active ingredient and hyperbranched polymer
	Opis	SLO	V tej patentni prijavi smo opisali pripravo trdnih disperzij slabo topne zdravilne učinkovine glimepirida in vodotopnih visokorazvejenih poliesteramidnih polimerov, ki bistveno izboljšajo topnost antidiabetične zdravilne učinkovine glimepirida v vodi.
		ANG	In this patent application we describe the preparation of solid dosage form containing poorly soluble active compound glimepiride and water-soluble poly(esteramide) hyperbranched polymers with significantly improved solubility of antidiabetic drug glimepiride.
	Šifra	F.32	Mednarodni patent
	Objavljeno v	World Intellectual Property Organization, International Bureau; 2011; 60 str.; Avtorji / Authors: Reven Sebastjan, Žagar Ema	
	Tipologija	2.23	Patentna prijava
2.	COBISS ID	3194225	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Dendritski polimerni nosilci za izboljšanje vodotopnosti težko topnih zdravilnih učinkovin
		ANG	Dendritic polymeric carriers for solubility improvement of poorly water-soluble drugs
	Opis	SLO	Mentorstvo doktorandom. E. Žagar je bila mentorica študentu Sebastjanu Revnu na Fakulteti za farmacijo, Univerze v Ljubljani, ki je doktorsko disertacijo zagovarjal januarja 2012, zaposlen pa je v gospodarstvu.
		ANG	Mentorship to Ph.D. students. E. Žagar has been a supervisor to Ph.D. student Sebastjan Reven at the Faculty of Pharmacy, University of Ljubljana, who defended his Ph.D. thesis in January, 2012 and he is employed in an industrial enterprise.
	Šifra	D.09	Mentorstvo doktorandom
	Objavljeno v	[S. Reven]; 2012; 141 str.; Avtorji / Authors: Reven Sebastjan	
	Tipologija	2.08	Doktorska disertacija

3.	COBISS ID	4490010	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Dendritski polimeri za uporabo v dostavnih sistemih	
		<i>ANG</i> Dendritic polymers in drug delivery applications	
	Opis	<i>SLO</i> Vabljen predavatelj z naslovom na mednarodni konferenci: 5th Central european conference - "Chemistry towards biology"s tematiko uporabe dendritskih polimerov v dostavnih sistemih. Vabljen predavatelj je priznanje avtorjem za dosežke na področju visoko razvejenih polimerov in potrjujejo prepoznavnost raziskovalne skupine v mednarodnem znanstvenem prostoru.	
		<i>ANG</i> Invited lecture at the 5th Central european conference - "Chemistry towards biology reflects an international recognition of the achievements of our research group in the field of hyperbranched polymers.	
	Šifra	B.04 Vabljen predavatelj	
	Objavljeno v	2010; Avtorji / Authors: Žagar Ema, Reven Sebastjan	
	Tipologija	3.16 Vabljen predavatelj na konferenci brez natisa	
4.	COBISS ID	34752261	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Sinteza in karakterizacija dendrimera 2. generacije iz glikolne in 2,2-dimetilpropionske kisline	
		<i>ANG</i> Comentor of BSc thesis: Synthesis and characterization of the second generation dendrimer prepared from glycolic and 2,2bis(methylol) propionic acid	
	Opis	<i>SLO</i> Rok Rudež je diplomiral na področju sinteze poliestrskih dendrimerov, kar je tudi del tematike tega aplikativnega projekta.	
		<i>ANG</i> Rok Rudež finished his BSc degree. The theme of his work was the synthesis of polyester dendrimers, which is also one of the objectives of this project.	
	Šifra	D.10 Pedagoško delo	
	Objavljeno v	[R. Rudež]; 2010; 56 f.; Avtorji / Authors: Rudež Rok	
	Tipologija	2.11 Diplomsko delo	
5.	COBISS ID	4851226	Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Sinteza poliestrskih dendrimerov	
		<i>ANG</i> The synthesis of the polyester dendrimers	
	Opis	<i>SLO</i> Mladi raziskovalec je sodeloval na 19. mednarodni konferenci o materialih in tehnologijah, 2011, v Portorožu s kratkim predavanjem z naslovom: "Sinteza poliestrskih dendrimerov" in predstavil svoje delo širši javnosti.	
		<i>ANG</i> A young researcher participated at the 19th International Conference on Materials and Technology, 2011, in Portorož with a short lecture entitled: "The synthesis of the polyester dendrimers".	
	Šifra	B.03 Referat na mednarodni znanstveni konferenci	
	Objavljeno v	Inštitut za kovinske materiale in tehnologije; Program in knjiga povzetkov; 2011; Str. 88; Avtorji / Authors: Perdih Peter, Žagar Ema	
	Tipologija	1.12 Objavljeni povzetek znanstvenega prispevka na konferenci	

9. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

Iz področja sinteze novih poliestrskih in poliesteramidnih dendrimerov (patentna prijava: Brezavšek, Neja, Čusak, Anja, Pahovnik, David, Žagar, Ema. Alifatski poliesteramidni

dendrimeri: P-201200098, 2012-03-30 [COBISS.SI-ID 4956954]) ter njihove uporabe za dostavne sisteme nizkomolekularnih zdravilnih učinkovin nameravamo objaviti v letošnjem letu še dve publikaciji s faktorjem vpliva.

10. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

10.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Rezultati projekta so pomembni za razvoj temeljnih in aplikativnih spoznanj na izjemno zanimivem in hitro se razvijajočem področju dendritskih polimerov, kot tudi za uporabo dendritskih polimerov v modernih biomedicinskih in farmacevtskih aplikacijah. Tematika razvoja dendritskih polimernih nosilcev v dostavnih sistemih je aktualna, saj velik del nizkomolekularnih zdravilnih učinkovin potrebuje nosilce, da povečajo vodo-topnost in biorazpoložljivost učinkovine, da jo zaščitijo pred predčasnim razpadom in tako podaljšajo čas optimalne terapevtske koncentracije učinkovine v telesu. Na ta način dosežemo večji učinek zdravljenja ob hkratnem zmanjšanju količin in pogostosti uživanja zdravil, istočasno pa je možno doseči bolj ciljan učinek ob zmanjšani toksičnosti oz. neželenih stranskih učinkih zdravljenja.

Tematika uporabe biorazgradljivih in biokompatibilnih dendritskih polimerov v biomedicinski namene je v samem svetovnem vrhu raziskav, kar je razvidno iz intenzivnega naraščanja znanstvenih objav na področju dendritskih polimerov. Dendrimeri in druge dendritske oblike polimerov (visokorazvejeni polimeri, dendrizoni, linearni-dendritski hibridi itd.) predstavljajo obetavno usmeritev v razvoju polimerov pri kateri skušajo uporabiti naravne gradnike, doseči biokompatibilnost in predvsem z natančnim nadzorom kompleksne polimerne molekularne arhitekture doseči natančne in izjemne funkcionalnosti. Po vseh naštetih kriterijih poskuša sintezna polimerna znanost replicirati naravne strukture, ki, prav s pomočjo popolne kontrole molekularne in nadmolekularne strukture bioloških spojin, dosežajo natančno določeno funkcionalnost, hkrati pa nimajo toksičnih učinkov.

Rezultati projekta so pokazali, da so nevtralne dendritske polimerne strukture s hidroksilnimi funkcionalnimi skupinami netoksične in zato primerne za nosilce nizko molekularnih zdravilnih učinkovin. Dendritske strukture imajo večjo kapaciteto polnjenja od konvencionalnih nevtralnih polimerov z linearno arhitekturo. Kapaciteta polnjenja je odvisna tudi od vrste terminalnih funkcionalnih skupin in molske mase oziroma generacije dendrimera. Trdne disperzije na osnovi dendritskih polimerov znatno izboljšajo vodo-topnost težko topnih zdravilnih učinkovin. Zaradi velike higroskopičnosti trdnih disperzij, smo jih vgradili v končno farmacevtsko obliko, to je filmsko obložene tablete, ki so uporabne za peroralno administracijo zdravilne učinkovine. Znanje, pridobljeno v okviru projekta omogoča boljše razumevanje strukture kompleksov zdravilna učinkovina/dendritski polimer in mehanizmov povečevanja topnosti slabo-topnih zdravilnih učinkovin v trdnih disperzijah na osnovi dendritskih polimerov.

Raziskave za povečevanje topnosti in hitrosti raztapljanja težko vodo-topnih zdravilnih učinkovin s pripravo trdnih disperzij na osnovi dendritskih polimerov predstavljajo originalen znanstveni prispevek in izviren pristop pri iskanju rešitev za optimizacijo odmerka učinkovine in tako za doseg želenega terapevtskega učinka. Raziskave in rezultati tega projekta so omogočili boljše razumevanje strukture trdnih disperzij in mehanizmov povečevanja topnosti slabo-topnih zdravilnih učinkovin s pomočjo priprave trdnih disperzij na osnovi dendritskih polimerov, saj je le na ta način eksperimentalna spoznanja mogoče prenesti tudi v prakso za izdelavo zdravil v farmacevtski industriji.

ANG

The results of this research project are important for the development of fundamental and applied knowledge in an extremely interesting and rapidly evolving field of dendritic polymers as well as for the use of dendritic polymers in modern biomedical and pharmaceutical applications. The topic of dendritic polymers for drug delivery application is one of the hottest areas in the development of new drug delivery systems since a number of pharmaceutical active ingredients require carriers that are able to improve drug solubility, bioavailability, protect the drug from premature degradation or lengthen the period of optimal therapeutic drug concentration in the body. In this way, a greater impact of drug treatment can be achieved with reduced amount and frequency of drug administration at the same time. In addition, more targeted drug delivery with lower toxicity and unwanted side effects is possible to achieve. The topic of biodegradable and biocompatible dendritic polymers for the use in biomedical

application fits among the state-of-the art areas in polymer science as indicates an intensive growth of scientific publications in the field of dendritic polymers. Dendrimers and other forms of dendritic polymers (hyperbranched polymers, dendrizones, lineardendritic hybrids, etc.) represent the most promising direction in the development of polymers in which attempts are made to use natural building blocks and control the complex polymer molecular architecture in order to achieve biocompatibility and in particular accurate and often exceptional functionality, respectively. After all these criteria, synthetic polymer science seeks to replicate the natural structures by means of complete control over molecular and supramolecular structure of biological compounds to attain well defined functionality, while avoiding the toxic effects. The results of this project revealed that neutral dendritic structures with hydroxyl functional groups are nontoxic and, therefore, most suitable as carriers for low molar mass drugs. The dendritic structures showed higher loading capacity than conventional neutral polymers with linear architecture. Besides, the loading capacity depends on the type of terminal functional groups and molecular weight or generation of dendrimer. Solid dispersions based on dendritic polymers significantly improve the water-solubility of highly insoluble drugs. Due to extremely high hygroscopicity of solid dispersions, we prepared a final dosage form, i.e., the film-coated tablets, which are applicable for oral drug administration. The knowledge acquired during the project duration enables better understanding of the relationship between structure of active ingredient/dendritic polymer complexes and mechanisms of improving the solubility of poorly-soluble active substances when they are within solid dispersions based on dendritic polymers. The research comprising the improvement of water-solubility and dissolution rate of poorly soluble active substances by the preparation of solid dispersions based on dendritic polymers represent an original scientific contribution and unique approach to optimize drug administration and to achieve the desired therapeutic effect. Research and results of this project allows better understanding of the structure of solid dispersions and mechanisms of improving the solubility of poorly-soluble active substances by preparing solid dispersions based on dendritic polymers. Only in this way the experimental findings can be implemented in practice for development of drug formulation in pharmaceutical industry.

10.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Raziskave na področju sinteze dendritskih polimerov so v slovenskem prostoru nove, v svetovnem merilu pa potekajo približno 50 let, v zadnjih letih z veliko intenziteto, saj imajo dendritski polimeri v primerjavi z linearnimi polimeri edinstvene lastnosti. Iz tega razloga so v zadnjih letih dendritski polimeri postali izjemno zanimivi in tudi kažejo potencialno uporabnost na različnih področjih. Ker imajo dendrimeri natančno definirano strukturo in molsko maso, hkrati pa so sintezni postopki zahtevni in dolgotrajni, so zanimivi predvsem na visokotehnoloških področjih, med drugim tudi v biomedicini in farmaciji za uporabo za nosilce zdravilnih učinkovin.

Rezultati raziskav so definirani sintezni postopki za pripravo dendrimerov z novo kemijsko sestavo, dobro definirano strukturo in molsko maso. Rezultati so pomembno prispevali k pridobitvi novih znanstvenih spoznanj tako na področju sinteze in izolacije dendritskih struktur kot tudi njihove opredelitve in uporabe v dostavnih sistemih zdravilnih učinkovin. Raziskali smo tudi biokompatibilnost poliesteramidnih dendritskih struktur in optimirali postopek nekovalentnega polnjenja zdravilnih učinkovin v te dendritske strukture. Rezultati raziskav, katerih cilj je bil izboljšati slabo vodo-topnost nizkomolekularnih zdravilnih učinkovin so pokazali, da je s pripravo trdnih disperzij na osnovi dendritskih polimerov mogoče znatno izboljšati vodo-topnost učinkovin in tako biorazpoložljivost. Ugotovili smo, da je kapaciteta polnjenja dendritskih struktur odvisna od intrinzičnih lastnosti nosilca in zdravilne učinkovine. V okviru projekta smo uspeli pripraviti prototip končne farmacevtske oblike za peroralno dostavo težko topne antidiabetične zdravilne učinkovine glimepirida na osnovi priprave trdnih disperzij glimepirida in dendritskih polimerov ter vgraditvijo trdnih disperzij v filmsko obložene tablete. Pridobljeno poznavanje vloge polimernih nosilcev pri dostavi zdravilnih učinkovin je bilo posredovano celotni skupini sodelujočih strokovnjakov in še posebej do in podiplomskim študentom, ki so na ta način pridobili pomembna praktična in teoretska znanja, ki jih uporabljajo pri svojem nadaljnjem delu. S tem ima projekt multiplikacijske učinke skozi daljše obdobje. Sodelovanje z uveljavljenimi, tujimi raziskovalnimi skupinami pa nam omogoča stik z najbolj ambicioznimi in naprednimi znanstvenimi dosežki v svetu in tako pozitivno vpliva na prepoznavnost slovenske znanosti izven okvirov Slovenije.

ANG

The research on the synthesis of dendritic polymers in Slovenia is new, whereas worldwide the topic is interesting already for about 50 years; in recent years with great intensity since the dendritic polymers have peculiar properties as compared to linear polymers. For this reason, dendritic polymers have become very interesting structures also from the application point of view. Since dendrimers have exactly defined structure and molar mass, but, on the other hand, their synthesis is complex and time consuming, they are particularly attractive for application in hightech fields, i.e., biomedical and pharmaceutical fields for drug delivery application. The results of this project are defined synthetic procedures for the preparation of dendrimers of different generations with new chemical composition, well defined structure and molar mass. Our studies have contributed significantly to acquisition of new scientific knowledge on the synthesis and isolation of dendritic structures as well as on characterization and application of dendritic structures for drug delivery purposes. We defined also the biocompatibility of polyesteramide dendritic structures and optimized the procedure for non-covalent loading of active substances on/in the dendritic structures. The research aimed at improving poor water-solubility of low molecular weight active substances showed that the preparation of solid dispersions based on dendritic polymers can significantly improve water-solubility and thus bioavailability of active ingredients. We found that loading capacity of dendritic polymers depends on the intrinsic characteristics of the polymeric carrier and the active substance. Within the project we developed a prototype of the final dosage form for the oral delivery of highly insoluble antidiabetic drug glemepiride by preparation of solid dispersion based on dendritic polymers and integration of solid dispersions into the film-coated tablets. The acquired knowledge on the role of polymeric carriers in drug delivery was spread in the project team of experts and especially to cooperating students who are able to use the important practical and theoretical experiences further and thus multiplying the benefits of the project over a longer period. The involvement of respected research groups from abroad enables a contact with the most ambitious and advanced scientific achievements in the world and has a positive impact on the recognition of the Slovenian science outside Slovenia.

11. Samo za aplikativne projekte in podoktorske projekte iz gospodarstva!
Označite, katerega od navedenih ciljev ste si zastavili pri projektu, katere konkretne rezultate ste dosegli in v kakšni meri so doseženi rezultati uporabljeni

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

	Uporaba rezultatov	Delno
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Ni uporabljen
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Ni uporabljen
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Delno
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE

	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	V celoti
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	

	Uporaba rezultatov	
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Delno
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	☒ DA ☐ NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Ni uporabljen
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	☐ DA ☒ NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

Komentar

--

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

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visokošolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☒	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	☐	☐	☐	☒	
G.01.03.	Drugo:	☐	☐	☐	☐	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	☐	☐	☐	☒	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	☒	☐	☐	☐	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	☒	☐	☐	☐	
	Zmanjšanje porabe materialov in					

G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti					
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost					
G.02.07.	Večji delež izvoza					
G.02.08.	Povečanje dobička					
G.02.09.	Nova delovna mesta					
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih					
G.02.11.	Nov investicijski zagon					
G.02.12.	Drugo:					
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti					
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti					
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij					
G.03.04.	Drugo:					
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01.	Dvig kvalitete življenja					
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja					
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave					
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti					
G.04.05.	Razvoj civilne družbe					
G.04.06.	Drugo:					
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete					
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj					
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura					
G.07.02.	Prometna infrastruktura					
G.07.03.	Energetska infrastruktura					
G.07.04.	Drugo:					
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva					
G.09.	Drugo: 					

Komentar

13.Pomen raziskovanja za sofinancerje¹²

--	--

Sofinancer			
1.	Naziv	Lek, farmacevtska družba d.d.	
	Naslov	VLek, farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana Verovškova 57, 1526 Ljubljana	
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:	98.184,75	EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:	25	%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja		Šifra
	1.	PAT 053857-EP-EPA – Pharmaceutical composition comprising poorly soluble active ingredient and hyperbranched polymers	F.32
	2.	Reven, S., Grdadolnik, J., Krist, J., Žagar, E. 2010. International Journal of Pharmaceutics, 2010; 396, 119 - 126	A.01
	3.	Reven, S., Homar, M., Peternel, L., Žagar, E., Kristl, J., Pharmaceutical Development and Technology, 2013; 18, 323-332	A.01
	4.	Pahovnik, D., Reven, S., Grdadolnik, J., Borštnar, R., Mavri, J., Žagar, E. 2011, Journal of Pharmaceutical Sciences, 2011; 100, 4700-4709	A.01
	5.	Doktorska disertacija Sebastjan Reven - Dendritski polimerni nosilci za izboljšanje vodotopnosti težko topnih zdravilnih učinkovin	A.07
	Komentar	Glavni cilj projekta je bila raziskava potencialne uporabe dendritskih, to je visoko razvejenih polimerov in dendrimerov, za dostavne sisteme slabo vodotopnih zdravilnih učinkovin. Gre za relativno novo vrsto polimerov, ki so trenutno v ospredju mnogih raziskav, zaradi svojih edinstvenih kemijskih in fizikalnih lastnosti v primerjavi s tradicionalnimi polimeri linearne arhitekture. Vrednoteni so bili glavni cilji uporabe dendritskih polimerov za dostavne sisteme in sicer izboljšanje vodotopnosti težko topnih zdravilnih učinkovin kot tudi zaščita termično, kemijsko ali fizikalno nestabilnih zdravilnih učinkovin. V prvem delu raziskav smo pripravili in okarakterizirali trdne disperzije poliesteramidnih visoko razvejenih (VR) polimerov z različnimi terminalnimi funkcionalnimi skupinami (hidroksilnimi ali terciarnimi aminske) in slabo vodotopne zdravilne učinkovine - glimepirida (antidiabetik). In-vitro preizkusi sproščanja so v primerjavi z disperzijami na osnovi linearnih polimerov pokazali znatno povečanje vodotopnosti in hitrosti raztapljanja učinkovine, ko je le-ta bila v trdnih disperzijah z VR polimeroma. Znotraj trdne disperzije je bil glimepirid prisoten v amorfni obliki, stabiliziran z vodikovimi vezmi med NH skupino sulfonilsečninskega segmenta glimepirida in karbonilnimi skupinami amidnih in estrskih vezi v polimeru. V naslednji fazi smo študirali možnost vgraditve trdne disperzije glimepirid/VR polimer v tablete pripravljene z direktnim stiskanjem in filmskim oblaganjem, z namenom zaščititi izredno higroskopsko trdno disperzijo pred atmosfersko vlago. Amorfna učinkovina v takšnih tabletah je bila kemijsko stabilna, četudi so bile tablete izpostavljene povišani temperaturi in vlagi. Ker so visoko razvejani polimeri relativno nove in kompleksne makromolekule, smo preliminarно ovrednotili tudi njihovo biokompatibilnost, to je vpliv na hemolizo rdečih krvnih celic. Rezultati študij so pokazali, da je koncentracija visoko razvejenih polimerov, ki	

	povzroči hemolitični učinek približno 100-krat višja od predvidene gastrointestinalne luminalne koncentracije, zaradi česar je verjetnost citotoksičnosti, pri uporabi visoko razvejanih polimerov za dostavne sisteme, majhna. Ovrednotili smo tudi poliesteramidne dendrimere z natančno definirano strukturo in molsko maso. Poleg glimepirida smo raziskali tudi možnost izboljšanja vodotopnosti drugih težko topnih zdravilnih učinkovin z različnimi fizikalno-kemijskimi lastnostmi. Ugotovili smo, da je uspešnost izboljšanja topnosti oziroma kapaciteta polnjenja dendritskega polimera intrinzična funkcija kemijske sestave polimera in zdravilne učinkovine ter arhitekture polimera. Na podlagi dobljenih rezultatov na širokem izboru zdravilnih učinkovin lahko napovemo katere zdravilne učinkovine lahko uspešno vgradimo v poli(ester amidne) polimere, razvejane arhitekture.
Ocena	Pristop izboljšanja topnosti slabo topnih zdravilnih učinkovin, ki smo ga raziskovali v okviru tega projekta, predstavlja alternativo že obstoječim strategijam pri načrtovanju in razvoju trdnih farmacevtskih oblik s slabo vodotopnimi zdravilnimi učinkovinami. Na podlagi rezultatov tega projekta zaključujemo, da imajo dendritski polimeri z razvejano arhitekturo velik potencial za uporabo v dostavnih sistemih nizkomolekularnih, slabo topnih zdravilnih učinkovin (oddaja patentne vloge, izdelava prototipa, članki). Pridobljeno znanje omogoča tudi razumevanje izboljšanja vodotopnosti zdravilnih učinkovin, ki smo jih študirali (članek). To pa je tudi osnova za nadaljnje načrtovanje sinteznih poti za pripravo polimerov ustrežnejše kemijske sestave in funkcionalnosti za še učinkovitejšo vgraditev slabo-topnih, nizkomolekularnih zdravilnih učinkovin, določene kemijske sestave. Ocenjujemo, da so bili vsi zastavljeni cilji projekta doseženi.

14. Izjemni dosežek v letu 2012¹³

14.1. Izjemni znanstveni dosežek

Dendritski polimeri za peroralno dostavo težko topnih zdravilnih učinkovin

Problem: Peroralna administracija zdravil je najbolj priročna, vendar je za učinkovine s slabo vodo-topnostjo (npr. antidiabetično zdravilo glimepirid), problematična.

Rešitev: Priprava trdnih disperzij učinkovine z vodotopnim, inertnim in biokompatibilnim polimernim nosilcem. Za pripravo trdnih disperzij učinkovin smo uporabili dendritske polimere z različno stopnjo razvejanosti. Za razumevanje mehanizma izboljšanja topnosti, smo ovrednotili nekovalentne interakcije med učinkovino in nosilcem in stopnjo kristaliničnosti učinkovine v trdnih disperzijah. Zaradi higroskopsnosti trdne disperzije smo jo vgradili v končno farmacevtsko obliko, to je filmsko obložene tablete.

Sklep: Uspeli smo pripraviti prototip končne farmacevtske oblike za peroralno dostavo slabo topne zdravilne učinkovine glimepirida na osnovi priprave trdnih disperzij z dendritskim polimerom ter vgraditvijo le-te v filmsko obložene tablete.

14.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

--

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS

- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba
raziskovalne organizacije:*

in

vodja raziskovalnega projekta:

Kemijski inštitut

Ema Žagar

ŽIG

Kraj in datum:

Ljubljana	8.3.2013
-----------	----------

Oznaka prijave: ARRS-RPROJ-ZP-2013/8

¹ Opredelite raziskovalno področje po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science). Prevajalna tabela med raziskovalnimi področji po klasifikaciji ARRS ter po klasifikaciji FOS 2007 (Fields of Science) s kategorijami WOS (Web of Science) kot podpodročji je dostopna na spletni strani agencije (<http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/preslik-vpp-fos-wos.asp>). [Nazaj](#)

² Napišite povzetek raziskovalnega projekta (največ 3.000 znakov v slovenskem in angleškem jeziku) [Nazaj](#)

³ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega projekta in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

⁵ V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa raziskovalnega projekta, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega projekta oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave projektne skupine v zadnjem letu izvajanja projekta, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

⁶ Navedite znanstvene dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A" ali A'. [Nazaj](#)

⁷ Navedite družbeno-ekonomske dosežke, ki so nastali v okviru tega projekta. Družbeno-ekonomski rezultat iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) vpišete tako, da izpolnite COBISS kodo dosežka – sistem nato sam izpolni naslov objave, naziv, IF in srednjo vrednost revije, naziv FOS področja ter podatek, ali je dosežek uvrščen v A" ali A'.

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

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

⁸ Navedite rezultate raziskovalnega projekta iz obdobja izvajanja projekta (do oddaje zaključnega poročila) v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 7 in 8 (npr. ker se ga v sistemu COBISS ne vodi). Največ 2.000 znakov, vključno s presledki. [Nazaj](#)

⁹ 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](#)

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

¹¹ Največ 4.000 znakov, vključno s presledki [Nazaj](#)

¹² Rubrike izpolnite / prepisite skladno z obrazcem "izjava sofinancerja" <http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>, ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija – izvajalka projekta. [Nazaj](#)

¹³ Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega projekta v letu 2012 (največ 1000 znakov, vključno s presledki). Za dosežek pripravite diapozitiv, ki vsebuje sliko ali drugo slikovno gradivo v zvezi z izjemnim dosežkom (velikost pisave najmanj 16, približno pol strani) in opis izjemnega dosežka (velikost pisave 12, približno pol strani). Diapozitiv/-a priložite kot priponko/-i k temu poročilu. Vzorec diapozitiva je objavljen na spletni strani ARRS <http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/>, predstavitev dosežkov za pretekla leta pa so objavljena na spletni strani <http://www.arrs.gov.si/sl/analize/dosez/>. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2013 v1.00

10-B5-1C-88-18-C3-D9-FB-97-C6-74-34-0E-BA-C5-B7-79-4F-7F-AD

MATERIALI

Področje: 2.04.03 – Polimerni materiali

Dosežek 1: Dendritski polimeri za peroralno dostavo težko topnih zdravilnih učinkovin

Vir: REVEN, Sebastjan, GRDADOLNIK, Jože, KRISTL, Julijana, ŽAGAR, Ema. Hyperbranched poly(esteramides) as solubility enhancers for poorly water-soluble drug glimepiride. Int. j. pharm.. [Print ed.], 2010, vol. 396, no. 1-2, str. 119-126. [COBISS.SI-ID 2834289]

PAHOVNIK, David, REVEN, Sebastjan, GRDADOLNIK, Jože, BORŠTNAR, Rok, MAVRI, Janez, ŽAGAR, Ema. Determination of the interaction between glimepiride and hyperbranched polymers in solid dispersions. J. pharm. sci., nov. 2011, vol. 100, iss. 11, str. 4700-4709. [COBISS.SI-ID 4713498]

REVEN, Sebastjan, HOMAR, Miha, PETERNEL, Luka, KRISTL, Julijana, ŽAGAR, Ema. Preparation and characterization of tablet formulation based on solid dispersion of glimepiride and poly(ester amide) hyperbranched polymer. Pharm. dev. technol., 2011, doi: 10.3109/10837450.2011.598164. [COBISS.SI-ID 3075697]

REVEN, Sebastjan, ŽAGAR, Ema. Pharmaceutical composition comprising poorly soluble active ingredient and hyperbranched polymer : patentna prijava : WO 2011/042463 (A2), 2011-04-14, 2011. [COBISS.SI-ID 4829722]

CC1(C)C(=O)N(C(=O)NCCc2ccc(cc2)C(=O)NCC3CCCCC3)C1=O

Slabo topna zdravilna učinkovina glimepirid

Shematski prikaz enkapsulacije zdravilne učinkovine v dendritski polimer

Tabletiranje

Problem: Peroralno dajanje zdravil je najbolj priročno, vendar je za učinkovine s slabo topnostjo v vodi (npr. antidiabetično zdravilo glimepirid), problematično.

Rešitev: Priprava trdnih disperzij učinkovine z vodotopnim, inertnim polimernim nosilcem, ki je pri sobni temperaturi v trdnem agregatnem stanju. Uporabili smo visoko razvejene dendritske polimere. Zaradi velike higroskopsnosti trdnih disperzij na osnovi dendritskih polimerov, smo le-te vgradili v končno trdno farmacevtsko obliko, to je filmsko obložene tablete. Raziskali smo tudi vrste nekovalentnih interakcij med glimepiridom in posameznimi polimernimi nosilci ter ovrednotili biokompatibilnost nosilcev.

Sklep: Uspeli smo pripraviti prototip končne farmacevtske oblike za peroralno dostavo težko topne antidiabetične zdravilne učinkovine glimepirida na osnovi priprave trdnih disperzij glimepirida in dendritskih polimerov ter vgraditvijo trdnih disperzij v filmsko obložene tablete.

IZJAVA SOFINANCERJA APLIKATIVNEGA RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

1. Sofinancer (naziv in naslov)

Lek, farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana

2. Vrednost sofinancerja za projekt L2-2078 **je znašala** 98.184,75 EUR,
(šifra projekta)

kar predstavlja 25 **% utemeljenih stroškov projekta.**

3. Sofinanciranje je bilo izvedeno (datum; obdobje): 1. 5. 2009 do 30. 4. 2012

4. Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja

Zap. št.	Rezultati (znanstvena dela, patenti, prenosi v prakso, programska oprema, kongresi, izvedena dela, razstave, itd.) ¹	Šifra ²
1.	PAT 053857-EP-EPA – Pharmaceutical composition comprising poorly soluble active ingredient and hyperbranched polymers	F32
2.	Reven, S., Grdadolnik, J., Krist, J., Žagar, E. 2010. International Journal of Pharmaceutics, 2010; 396, 119 - 126.	A01
3.	Reven, S., Homar, M., Peternel, L., Žagar, E., Kristl, J., Pharmaceutical Development and Technology, 2013; 18, 323-332.	A01
4.	Pahovnik, D., Reven, S., Grdadolnik, J., Borštnar, R., Mavri, J., Žagar, E. 2011, Journal of Pharmaceutical Sciences, 2011; 100, 4700-4709.	A01
5.	Doktorska disertacija Sebastjan Reven - Dendritski polimerni nosilci za izboljšanje vodotopnosti težko topnih zdravilnih učinkovin	A07

¹ Navedite najpomembnejše rezultate (najmanj enega) raziskovanja. Največ 200 znakov vključno s presledki.

² Izberite ustrezno šifro (A-F) po Šifrantu raziskovalnih rezultatov in učinkov
<http://www.arrs.gov.si/sl/gradivo/sifranti/sif-razisk-rezult.asp>

Komentar:³

Glavni cilj projekta je bila raziskava potencialne uporabe dendritskih, to je visoko razvejenih polimerov in dendrimerov, za dostavne sisteme slabo vodotopnih zdravilnih učinkovin. Gre za relativno novo vrsto polimerov, ki so trenutno v ospredju mnogih raziskav, zaradi svojih edinstvenih kemijskih in fizikalnih lastnosti v primerjavi s tradicionalnimi polimeri linearne arhitekture. Vrednoteni so bili glavni cilji uporabe dendritskih polimerov za dostavne sisteme in sicer izboljšanje vodotopnosti težko topnih zdravilnih učinkovin kot tudi zaščita termično, kemijsko ali fizikalno nestabilnih zdravilnih učinkovin.

V prvem delu raziskav smo pripravili in okarakterizirali trdne disperzije poliesteramidnih visoko razvejenih (VR) polimerov z različnimi terminalnimi funkcionalnimi skupinami (hidroksilnimi ali terciarnimi aminske) in slabo vodotopne zdravilne učinkovine - glimepirida (antidiabetik). In-vitro preizkusi sproščanja so v primerjavi z disperzijami na osnovi linearnih polimerov pokazali znatno povečanje vodotopnosti in hitrosti raztapljanja učinkovine, ko je le-ta bila v trdnih disperzijah z VR polimeroma. Znotraj trdne disperzije je bil glimepirid prisoten v amorfni obliki, stabiliziran z vodikovimi vezmi med NH skupino sulfonilsečninskega segmenta glimepirida in karbonilnimi skupinami amidnih in estrskih vezi v polimeru.

V naslednji fazi smo študirali možnost vgraditve trdne disperzije glimepirid/VR polimer v tablete pripravljene z direktnim stiskanjem in filmskim oblaganjem, z namenom zaščititi izredno higroskopsko trdno disperzijo pred atmosfersko vlago. Amorfnna učinkovina v takšnih tabletah je bila kemijsko stabilna, četudi so bile tablete izpostavljene povišani temperaturi in vlagi. Ker so visoko razvejani polimeri relativno nove in kompleksne makromolekule, smo preliminarно ovrednotili tudi njihovo biokompatibilnost, to je vpliv na hemolizo rdečih krvnih celic. Rezultati študij so pokazali, da je koncentracija visoko razvejenih polimerov, ki povzroči hemolitični učinek približno 100-krat višja od predvidene gastrointestinalne luminalne koncentracije, zaradi česar je verjetnost citotoksičnosti, pri uporabi visoko razvejenih polimerov za dostavne sisteme, majhna.

Ovrednotili smo tudi poliesteramidne dendrimere z natančno definirano strukturo in molsko maso. Poleg glimepirida smo raziskali tudi možnost izboljšanja vodotopnosti drugih težko topnih zdravilnih učinkovin z različnimi fizikalno-kemijskimi lastnostmi. Ugotovili smo, da je uspešnost izboljšanja topnosti oziroma kapaciteta polnjenja dendritskega polimera intrinzična funkcija kemijske sestave polimera in zdravilne učinkovine ter arhitekture polimera. Na podlagi dobljenih rezultatov na širokem izboru zdravilnih učinkovin lahko napovemo katere zdravilne učinkovine lahko uspešno vgradimo v poli(ester amidne) polimere, razvejane arhitekture.

³ Največ 3000 znakov vključno s presledki.

5. Ocena sofinancerja o pomenu oziroma vplivu rezultatov projekta za sofinancersko organizacijo⁴:

Pristop izboljšanja topnosti slabo topnih zdravilnih učinkovin, ki smo ga raziskovali v okviru tega projekta, predstavlja alternativo že obstoječim strategijam pri načrtovanju in razvoju trdnih farmacevtskih oblik s slabo vodotopnimi zdravilnimi učinkovinami. Na podlagi rezultatov tega projekta zaključujemo, da imajo dendritski polimeri z razvejano arhitekturo velik potencial za uporabo v dostavnih sistemih nizkomolekularnih, slabo topnih zdravilnih učinkovin (oddaja patentne vloge, izdelava prototipa, članki). Pridobljeno znanje omogoča tudi razumevanje izboljšanja vodotopnosti zdravilnih učinkovin, ki smo jih študirali (članek). To pa je tudi osnova za nadaljnje načrtovanje sinteznih poti za pripravo polimerov ustrežnejše kemijske sestave in funkcionalnosti za še učinkovitejšo vgraditev slabo-topnih, nizkomolekularnih zdravilnih učinkovin, določene kemijske sestave. Ocenjujemo, da so bili vsi zastavljeni cilji projekta doseženi.

Datum:

Žig

Podpis:



Lek farmacevtska družba d. d.
55

Ljubljana, 5.3.2013

Karin Klokke, direktorica
RCS

Karin Klokke 7.3.13

Marko Dražumerič, direktor
Zakladništve

(zakoniti zastopnik sofinancerja)

⁴ Podatek je obvezen. Največ 3000 znakov vključno s presledki.