

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/237

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	L2-1159	
Naslov projekta	Kompleksi nanodelec-makromolekula kot osnova za uporabo v formulaciji bioloških zdravil	
Vodja projekta	10180	Janko Jamnik
Tip projekta	L	Aplikativni projekt
Obseg raziskovalnih ur	4.170	
Cenovni razred	D	
Trajanje projekta	02.2008 - 01.2011	
Nosilna raziskovalna organizacija	104	Kemijski inštitut
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	106 206 258	Institut "Jožef Stefan" Inštitut za kovinske materiale in tehnologije Lek farmacevtska družba d.d.
Družbeno-ekonomski cilj	12.	Splošni napredek znanja - RiR financiran iz splošnih univerzitetnih fondov (SUF)

1.1. Družbeno-ekonomski cilj¹

Šifra	13.02
Naziv	Tehnološke vede - RiR financiran iz drugih virov (ne iz SUF)

2. Sofinancerji²

1.	Naziv	Lek farmacevtska družba d.d.
	Naslov	Verovškova 57, 1526 Ljubljana
2.	Naziv	
	Naslov	
3.	Naziv	
	Naslov	

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta³

Delo smo, v skladu s planom, izvajali v več smereh.

1. Najprej smo modelne proteine stabilizirali z vezavo na cink fosfatne nanodelce. V nadaljevanju smo se osredotočili na bolj natančen študij mehanizma interakcij med nanodelci in izbranimi biološkimi makromolekulami (BSA, TNF-alfa). TNF-alfa analoge smo proizvedli na ustreznih linijah *E.coli* in jih čistili z IMAC, s čimer smo dobili analoge z okoli 95 % čistostjo. Cink fosfatne nanodelce smo pripravili s precipitacijsko metodo. Ustrezne TNF-alfa analoge oziroma BSA (v koncentraciji okoli 1 mg/ml) smo dodali sveže pripravljenei suspenziji nanodelcev. pH vrednost smo regulirali z natrijevim karbonatom. Zmes smo mešali najmanj 20 minut pri 200 obratih/min. Pripravljene vzorce smo dokaj podrobno analizirali z več komplementarnimi metodami. Anorganske nanodelce smo analizirali z vrstično elektronsko mikroskopijo (FE-SEM), vključno z EDS analizo, z rentgensko difrakcijo (XRD) in transmisijsko elektronsko mikroskopijo (TEM). Določili smo tudi velikost in stabilnost delcev, in sicer z dinamičnim laserskim sipanjem (DLS). Poskuse smo izvajali pri različnih temperaturah v območju -20oC do +25oC. Vezavo in sproščanje proteinov smo proučevali z SDS-PAGE analizo. Biološko aktivnost TNF- α analogov H7dN6TNF and His10-TNF pred vezavo in po sproščanju smo določali s testom specifične citotoksičnosti na celični liniji mišjih fibroblastov L929. Glavne ugotovitve te obsežnejše študije so: cink fosfatni nanodelci so povprečne velikosti 60 nm s širino porazdelitve okoli +/-15 nm. Gre za biološko popolnoma kompatibilne hopeitne delce ($Zn_3(PO_4)_2 \times 4H_2O$), katerih struktura ostane popolnoma nespremenjena tudi po vezavi proteina. To je ključnega pomena za potencialno in vivo aplikacijo. Ugotovili smo, da dsiperzije nanodelcev učinkovito stabiliziramo, če uporabimo nižje temperature (okoli -20oC). Tudi če pri teh pogoji pride do nastanka manjših aglomeratov, jih je moč enostavno redispergirati. Vezavo proteinov na površino nanodelcev smo dokazali na več načinov (EDS je pokazala prisotnost znatno ogljika, SEM in DLS sta pokazala povečanje dimenzije nanodelcev, SDS-PAGE je vezavo le še potrdil). SDS-PAGE je tudi pokazala, da je vezava zelo močna (hipoteza o koordinativni vezavi se zdi najbolj smiselna). Vezava/sproščanje sta skoraj popolnoma reverzibilna procesa (sprememba pH, dodajanje imidazola ipd.). Zelo pomembno je, da je biološka aktivnost TNF- α analogov ostala praktično nespremenjena skozi celotno proceduro proteinske vezave in sproščanja. Z drugimi besedami, proteini pri tem krožnem procesu obdržijo aktivno konformacijo. Epitopi, ki so potrebni za proizvodnjo protiteles ostanejo intaktni in izpostavljeni. Opisana raziskava je bila pravkar poslana v objavo (glej poglavje 8. Drugi pomembni rezultati projetne skupine).

2. Vzporedno z zgoraj opisano raziskavo smo proučevali možnost reverzibilne vgradnje/izgradnje izbranih modelskih učinkovin v kompozite, ki vsebujejo superparamagnetne nanodelce. Slednji (znani z angleško kratico SPION) so namreč zelo zanimivi za različne klinične aplikacije, kot so ciljna dostava zdravilnih učinkovin, označevanje in ločevanje celic, hipotermija ipd. Na monodisperzne delce SPION smo želeli reverzibilno vezati modelno učinkovino (naproksen). Najprej smo delce SPION oplaščili s tankim slojem silicijevega dioksida, ki je vseboval določen delež mikropor. Debelino in poroznost plašča ter stopnjo aglomeracije smo kontrolirali z uporabo citronske kisline in pH. Visokoločljivostna presečna mikroskopija je pokazala, da je optimirani silikatni plašč debel 1-2 nm. Tak plašč skoraj ni imel vpliva na magnetne lastnosti delcev SPION. V pore silikatnega plašča smo vgradili do okoli 30 % naproksena, ki se je zlahka (hitro) raztopil, ko smo delce potopili v testno raztopino. Pripravljenei kompoziti bi lahko bili zanimivi za uporabo v diagnostiki.

3. Študij površin oziroma izbranih interakcij z uporabo atomske mikroskopije na silo (AFM)

a) Študij površine filmov hidroksiapatita

Z uporabo reagentov $CaCl_2$ in H_3PO_4 smo pripravili tanke filme hidroksiapatita na objektnem steklu. Uporabili smo tehniko obarjanja, pri čemer smo pH nadzirali z $NaHCO_3$. Osredotočili smo se na strukturne razlike hidroksiapatita pri pH 7 in 8. Nastale filme smo si najprej pogledali na vrstičnem elektronskem mikroskopu, temu pa je sledila analiza površine z AFM. Poleg ogleda površine smo z AFM merili tudi sile med hidroksiapatitom in titalom. Ugotovili smo, da hidroksiapatit, ki se obori pri pH 7 tvori porozno strukturo, pri pH 8 pa je film sestavljen iz gosto naloženih kroglic z na videz kompaktnjšo strukturo. Nadaljnje raziskave bodo vključevale merjenje sile med hidroksiapatitom in učinkovino. V ta namen smo nabavili sferična AFM tipala, ki jih bomo obložili s hidroksiapatitom. Vzorec za analizo bo predstavljal film iz učinkovine na nosilcu. Tako bo možno izmeriti sile med hidroksiapatitom in poljubno učinkovino.

b) Merjenje v AFM tekočinski celici

Vzpostavili smo tekočinsko celico na AFM, v kateri smo si za začetek ogledali površino filma

naproksena na objektnem steklu. Z uporabo različnih pufrov je možno simulirati pH fizioloških prostorov in spremljati spreminjanje površine učinkovine v odvisnosti od pH. Površino filma slabo tope učinkovine je tako mogoče spremljati tudi med raztapljanjem.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

Realizacija je popolnoma v skladu z načrtanimi cilji projekta. Projekt smo pravzaprav na željo sofinancerja (Lek) še znatno razširili, in sicer na pripravo oblog in kompozitov za prirejeno sproščanje. V tem dodatnem delu raziskav, o katerem zaradi pomanjkanja prostora sicer ne poročamo podrobneje, smo prišli do zanimivih rezultatov, ki smo jih celo strnili v patentno prijavo (glej poglavje 8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine). Rezultati tega dela so delno komentirani tudi v Izjavi sofinancerja.

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

Projekt je tekel po načrtu, ni prišlo do nobenih bistvenih sprememb, razen nekoliko povečanega obsega (dodatne raziskave na željo sofinancerja, glej zgoraj).

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

		Znanstveni rezultat	
1.	Naslov	SLO	Funkcionalizacija nanodelcev s siliko in barvilom rodamin G6
		ANG	Title: Functionalization of nanoparticles with silica and rhodamine G6
	Opis	SLO	Funkcionalizacija nanodelcev je osrednja tema tega projekta. Če želimo na nanodelec pripeti izbrano molekulo, moramo pred tem delec ustrezno funkcionalizirati (v našem primeru smo to naredili z nanoblogo silike). Dodatno smo v siliko dodali še drugi funkcionalni material - fluorescentno barvilo rodamin B. Pridobljena znanja smo izkoristili v nadaljevanju projekta, ko smo na nanodelce pripenjali modelne proteine
		ANG	Nanoparticle functionalization is the core method of present project. If a selected molecule is to be attached to a nanoparticle, the surface of the latter has first to be appropriately modified. In the present case we used silica nanocoatings. Within silica, another phase was incorporated (rhodamine 6G) with fluorescent properties. The methods developed in this preliminary study were used in further investigation.
	Objavljeno v	MAKOVEC, Darko, ČAMPELJ, Stanislav, BELE, Marjan, MAVER, Uroš, ZORKO, Milena, DROFENIK, Mihael, JAMNIK, Janko, GABERŠČEK, Miran. Nanocomposites containing embedded superparamagnetic iron oxide nanoparticles and rhodamine 6G. Colloids surf., A Physicochem. eng. asp. 2009, 334, 74-79, JCR IF (2007): 1.601.	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	4062490	
2.	Naslov	SLO	Naslov: Reverzibilno pripenjanje proteina BSA na funkcionalizirane anorganske nanodelce
		ANG	Title: Reversible attachment (bonding) of BSA protein on functionalized inorganic nanoparticles.
	Opis	SLO	Tokrat smo magnetne delce prevlekli z nanosiliko (1-2 nm debelo) in v njo vgradili cinkove atome. Slednji so služili kot mesta za koordinativno vezavo BSA (bovine serum albumin). Koordinativno vezavo smo dokazali z SDS-GAGE.
		ANG	In this second study, we started with magnetic nanoparticles (10 nm), coated them first with a silica nanocoating into which zinc atoms were embedded. The latter served as anchor points for coordinative binding of BSA (bovine serum albumin). The coordinative nature of binding and the reversibility of the binding process were proven using systematic SDS-PAGE analysis
	BELE, Marjan, HRIBAR, Gorazd, ČAMPELJ, Stanislav, MAKOVEC, Darko,		

	Objavljeno v		GABERC-POREKAR, Vladka, ZORKO, Milena, GABERŠČEK, Miran, JAMNIK, Janko, VENTURINI, Peter. Zinc-decorated silica-coated magnetic nanoparticles for protein binding and controlled release. Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences, 2008, 867, 160-164, JCR IF (2007): 2.935
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
	COBISS.SI-ID		3899162
3.	Naslov	SLO	Reverzibilna vgradnja/sproščanje učinkovine v superparamagnetne nanodelce
		ANG	Reversible incorporation/release of drug into/from superparamagnetic nanoparticles
	Opis	SLO	Najprej smo delce SPION oplaščili s 1-2 nm debelim poroznim slojem silicijevega dioksida, ki je vseboval določen delež mikropor. V pore silikatnega plašča smo vgradili okoli 30 % naproksena, ki se je zlahka (hitro) raztopil, ko smo delce potopili v testno raztopino. Pripravljeni kompoziti bi lahko bili zanimivi za uporabo v diagnostiki.
		ANG	First, SPION nanoparticles were coated with 1-2 nm thick silica coating that contained significant pore fraction. Into the pores of silica coating we incorporated up to 30% of model drug (naproxen). After immersion into test solution the drug was readily dissolved. The prepared composites could be of potential interest for use in diagnostics.
	Objavljeno v		MAVER, Uroš, BELE, Marjan, MAKOVEC, Darko, ČAMPELJ, Stanislav, JAMNIK, Janko, GABERŠČEK, Miran. Incorporation and release of drug into/from superparamagnetic iron oxide nanoparticles. J. magn. magn. mater.. [Print ed.], 2009, vol. 321, no. 19, str. 3187-3192. (IF: 1.3)
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		4191258	
4.	Naslov	SLO	Nelinearna difuzija iz poroznih medijev
		ANG	Non-linear diffusion from porous media
	Opis	SLO	Vgradnja zdravih učinkovin v (nano)porozne medije je eden od pomembnih načinov kontrole sproščanja teh učinkovin. V literaturi so pogosto poročali o eksperimentalnih rezultatih, kjer je sproščanje iz por celo hitrejše od sproščanja proste učinkovine. Prvi na svetu smo oravnavali ta problem na rigorozen matematični način in pokazali pod katerimi pogoji pride do take pospešitve sproščanja iz por.
		ANG	Incorporation of drug into (nano)porous carriers is one of the important strategies towards better control of drug release. It has been reported that in certain cases the incorporated drug is dissolved even faster than if dissolved in a free form. Using rigorous mathematical modelling we were the first to explain such peculiar enhancement of release from nanopores.
	Objavljeno v		GODEC, Aljaž, GABERŠČEK, Miran, JAMNIK, Janko, MERZEL, Franci. Nonlinear diffusion in two-dimensional ordered porous media based on a free volume theory. J. chem. phys., 2009, vol. 131, str. 234106-1-234106-12. IF: 3.1
	Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID		4339738	
5.	Naslov	SLO	Zveza med medfaznim kontaktom in učinkovitostjo SiO ₂ nanoprevlek
		ANG	Relation between the interfacial contact and SiO ₂ coating efficiency
	Opis	SLO	V okviru raziskave so avtorji iskali načine kako uporabiti enostavne eksperimentalne tehnike za boljše predvidevanje potrebnih pogojev za prekrivanje površin. S kombinacijo teoretičnih predpostavk in eksperimentalnih metod so razvili način, kako napovedati pogoje za uspešno oblaganje, kar je še posebej uporabno v farmacevtski industriji za prekrivanje okusa ali kontrolirano spreminjanje površinskih lastnosti.
		ANG	Authors tried to find new ways for prediction of coating efficiency by using only simple and often available experimental methods. Using a combination of the heterogeneous nucleation theory and contact angle measurement, they were able to develop a new way for prediction of coating efficiency and by that relieve the choice of proper coating materials. Such approach is

		especially important for the pharmaceutical industry in the field of taste masking and also for controlled modification of surface properties.
Objavljeno v		MAVER, Uroš, ŽNIDARŠIČ, Andrej, SABOTI, Denis, SRČIČ, Stanko, GABERŠČEK, Miran, GODEC, Aljaž, PLANINŠEK, Odon. The relation between the interfacial contact and SiO ₂ coating efficiency and properties in the case of two clarithromycin polymorphs. Colloids surf., A Physicochem. eng. asp.. [Print ed.], 20. nov. 2010, vol. 371, iss. 1/3, str. 119-125, ilustr., doi: 10.1016/j.colsurfa.2010.09.016.
Tipologija	1.01	Izvirni znanstveni članek
COBISS.SI-ID	4529946	

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat		
1.	Naslov	<i>SLO</i> Organizacija simpozija in so-uredništvo mednarodnega zbornika
		<i>ANG</i> Organization of an international symposium and co-editorship of a conference book of abstracts
Opis	<i>SLO</i>	Leta 2008 je v Portorožu potekal odmeven mednarodni simpozij o vročih temah v nanoznanosti. Vodja projekta je bil soorganizator simpozija in sourednik knjige abstraktov.
	<i>ANG</i>	In 2008 an international symposium on hot nanotopics with several hundred participants was organized in Portorož, Slovenia. The leader of present project was one of the co-organizers of this successful event
Šifra	C.01	Uredništvo tujega/mednarodnega zbornika/knjige
Objavljeno v		MIHAILOVIČ, Dragan (ur.), KOBE, Spomenka (ur.), REMŠKAR, Maja (ur.), JAMNIK, Janko (ur.), ČOPIČ, Martin (ur.), DROBNE, Damjana (ur.). Hot nano topics 2008 : incorporating SLONANO 2008, 3 overlapping workshops on current hot subjects in nanoscience, 23-30 May, Portorož, Slovenia : abstract book. Ljubljana: [s. n.], 2008. 290 str.
Tipologija	4.00	Sekundarno avtorstvo
COBISS.SI-ID	21756199	
2.	Naslov	<i>SLO</i> Plenarno predavanje na domači konferenci
		<i>ANG</i> Plenary lecture at a domestic conference
Opis	<i>SLO</i>	Vodja projekta je imel plenarno predavanje na domači konferenci "Kemijski dnevi" v Mariboru. Predaval je o novih materialih za shranjevanje energije.
	<i>ANG</i>	The project leader gave a plenary lecture at a yearly national conference Kemijski dnevi (Days of Chemistry) that gathers all researchers in the field of chemistry (and some related fields). He presented newest trends in development of materials for energy storage and conversion.
Šifra	B.04	Vabljen predavanje
Objavljeno v		JAMNIK, Janko. Materiali za shranjevanje energije : [plenarno predavanje na posvetovanju Slovenski kemijski dnevi 2008]. Maribor: Slovensko kemijsko društvo, 25.sep.2008.
Tipologija	3.16	Vabljen predavanje na konferenci brez natisa
COBISS.SI-ID	4020762	
3.	Naslov	<i>SLO</i> Vgradnja zdravil v mezoporozne silikate (konferenčni prispevek)
		<i>ANG</i> Incorporation of drugs into mesoporous silicates (conference report)
Opis	<i>SLO</i>	Poročali smo pripravi mezoporoznih silikatnih nosilcev z zelo dobro definirano poroznostjo (ozko porazdelitvijo velikosti por) ter o vgradnji in sproščanju modelnih učinkovin iz takih nosilcev.
	<i>ANG</i>	We reported on preparation of mesoporous silicates with very narrow pore size distribution. Into such carriers several model drugs were incorporated. The subsequent release was carefully monitored and commented.
Šifra	B.03	Referat na mednarodni znanstveni konferenci
Objavljeno v		UKMAR, Tina, MALI, Gregor, PLANINŠEK, Odon, RISTIČ, Alenka, GABERŠČEK, Miran, KAUCIČ, Venčeslav. Embedding drugs into mesoporous silicates. V: BRONIČ, Josip (ur.), NOVAK TUŠAR, Nataša (ur.). Proceedings of

		the 2nd Slovenian-Croatian symposium on zeolites : October 1-2, 2009, Ljubljana, Slovenia. Zagreb: Croatian zeolite association (CROZA), 2009, str. 17-20.
	Tipologija	1.08 Objavljeni znanstveni prispevek na konferenci
	COBISS.SI-ID	4286490
4.	Naslov	SLO Vpliv polimorfne oblike in medfaznega kontakta na učinkovitost oblaganja klaritromicina S SiO ₂
		ANG The influence of polymorphism and interfacial contact on the efficiency of coating clarithromycine with SiO ₂
	Opis	SLO V okviru programa projekta je Denis Saboti izdelal diplomsko delo, kjer je proučeval vpliv polimorfne oblike in medfaznega kontakta na učinkovitost oblaganja klaritromicina s SiO ₂ . So-mentor pri diplomskem delu je bil član projektne skupine M. Gaberšček.
		ANG Within the frame of project activities Denis Saboti prepared a diploma thesis in which he reported on the influence of polymorphism and interfacial contact on the efficiency of coating clarithromycine with SiO ₂ . The co-mentor of this diploma was M. Gaberšček.
	Šifra	F.02 Pridobitev novih znanstvenih spoznanj
	Objavljeno v	SABOTI, Denis. Vpliv polimorfne oblike in medfaznega kontakta na učinkovitost oblaganja klaritromicina S SiO ₂ = The influence of polymorphism and interfacial contact on the efficiency of coating clarithromycine with SiO ₂ : diplomatska naloga, (Diplomske naloge). Ljubljana: [D. Saboti], 2009. 46 f., ilustr.
	Tipologija	2.11 Diplomsko delo
COBISS.SI-ID	2596977	
5.	Naslov	SLO Mentor pri doktorskih disertacijah
		ANG Mentorship at doctoral dissertations
	Opis	SLO KÜZMA, Mirjana.: Elektrokemijsko ožičeni titanati za litij ionske baterije : doktorska disertacija. Ljubljana: 2010. VII, 137 f., ilustr., tabele. [COBISS.SI-ID 251133440]
		ANG KÜZMA, Mirjana.: Electrochemically wired cathode titanates for Li-ion batteries, doctoral dissertation, Ljubljana: 2010. VII, 137 f., ilustr., tabele. [COBISS.SI-ID 251133440]
	Šifra	D.09 Mentorstvo doktorandom
	Objavljeno v	KÜZMA, Mirjana. Electrochemically wired cathode titanates for Li-ion batteries : doctoral dissertation = Elektrokemijsko ožičeni titanati za litij ionske baterije : doktorska disertacija. Ljubljana: [M. Küzma], 2010. VII, 137 f., ilustr., tabele. [COBISS.SI-ID 251133440]
	Tipologija	2.08 Doktorska disertacija
COBISS.SI-ID	251133440	

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

1. ČLANEK: MAVER, Uroš, ŽNIDARŠIČ, Andrej, GABERŠČEK, Miran. An attempt to use atomic force microscopy for determination of bond type in lithium battery electrodes. J. mater. chem., 2011, vol. 21, no. 12, str. 4071-4075, doi: 10.1039/c0jm04481d. [COBISS.SI-ID 4619802]
Kratek opis:

Interakcije med posameznimi materiali so izrednega pomena za številna področja, od farmacevtske industrije in vse do izdelave baterij. Avtorji so tekom iskanja najboljšega in hkrati preprostega načina evalvacije takih interakcij, našli način kako pokazati razliko med različno interagirajočimi materiali. Pridobljeno znanje je osnova za nadaljnji študij interakcij predvsem na področju priprave dostavnih sistemov za biološke makromolekule

2. ČLANEK: HRIBAR, Gorazd, ŽNIDARŠIČ, Andrej, BELE, Marjan, MAVER, Uroš, CASERMAN, Simon, GABERŠČEK, Miran, GABERC-POREKAR, Vladka. Zinc-phosphate nanoparticles with

reversibly attached TNF- [alfa] analogs : an interesting concept for potential use in active immunotherapy. J. nanopart. res., 2011, vol. xx, no. x, 14 str., doi: 10.1007/s11051-010-0199-5. [COBISS.SI-ID 4607770]

Kratek opis:

Avtorji so razvili nov dostavni sistem, ki upošteva vse osnovne pogoje in je poleg tega še biokompatibilen. Prav tako pa upošteva dejstvo, da so biološke učinkovine mnogokrat tudi občutljive na vsakršne spremembe v njihovi strukturi in so temu primerno razvili način za njihovo reverzibilno vezavo, ki omogoča ohranitev aktivnosti.

3. Vloga skupnega patenta, ki je rezultat neposrednega dela na projektu.

Avtorji: Marjan Bele Miran Gaberšček Janko Jamnik Uroš Maver Klemen Kočevar.

Naslov patenta: Coating of particles comprising a pharmaceutically active ingredient with a carbonate salt or phosphate salt

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

9.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Doslej v literaturi še niso bile objavljene sistematične študije o eksperimentalni pripravi v poročilu navedenih funkcionaliziranih nanodelcev, na katere bi lahko reverzibilno pripenjali/odpenjali izbrane proteine. Pri tem je bistvenega pomena, da se lastnosti proteina po celotni proceduri ne spremenijo - glede na izhodiščne lastnosti. Gre gotovo za potencialno izredno pomembne študije, ki bodo omogočile kontrolirano izdelavo zdravil, prispevale pa bodo tudi k razumevanju nekaterih procesov v živih organizmih.

Nanodelci z reverzibilno pripetimi proteini (uporabljeni v praksi) bi lahko bili uporabni kot učinkoviti prožilci imunskega odziva, kar bi vodilo do tvorbe protiteles in s tem do uspešne imunizacije. TNF- α je eden od proteinov, ki so posebej zanimivi za pripravo zdravil, ki temeljijo na sprožanju imunskega odziva: ima kratko razpolovno dobo (20-30 minut) ter ustrezno toksičnost, oboje pa lahko v precejšnji meri kontroliramo. Denimo proteini, vezani na nanodelcu bi lahko bili bolj imunogeni in manj toksični - zaradi precej zmanjšanega števila dostopnih receptorskih mest, to pa povzroči delne ter začasne spremembe konformacije. Povečana tvorba protiteles proti TNF- α bi lahko bila osnova za razvoj novih zdravil za zdravljenje kroničnih bolezni, kot so revmatoidni artritis, Chronova bolezen, psoriaza ipd. Ker so anticitokinska protitelesa našli tako pri bolnikih s kronično boleznijo kot tudi pri zdravih ljudeh bi bil lahko princip aktivne imunoterapije precej perspektiven. Glede na sedanjo pasivno imunoterapijo, ki vključuje visoke koncentracije TNF- α protiteles ali TNF receptorjev, je predlagani koncept enostavnejši, cenejši in bolniku prijaznejši. Podoben koncept bi lahko uporabili tudi pri številnih drugih proteinih, ki niso primerni za neposredno imunizacijo.

ANG

Functionalization of nanoparticles with selected materials or molecules is a current hot topic in materials science, especially in the field of materials for pharmaceutical applications. Most importantly, the activity of such a molecule could be (completely) restored after decoupling from the particle. This final result would certainly present an important breakthrough towards more controlled action of various biological drugs. Improved understanding of the underlying mechanism in such controlled experiments helps understand certain processes taking place in the living organisms.

Protein decorated nanoparticles can serve as efficient triggers of immune response, leading to antibody formation and so to successful immunization. TNF- α is of special interest as a model protein for preparation of medicines, which trigger the immune response, because we have to alter its high systemic toxicity as well as its short half-life time (20-30 minutes), which make the protein itself inappropriate for immunization. Protein nanoparticles composed of many molecules are expected to be more immunogenic and also less toxic, due to a significantly diminished number of accessible receptor binding sites resulting from binding of the proteins to the surface of the nanoparticles, which is supposed to lead to temporary changes of conformation. An enhanced formation of antibodies against TNF- α could serve as a basis for developing new drugs for treatment of chronic diseases associated with pathogenically elevated levels of TNF- α , such as rheumatoid arthritis, Crohn's disease, psoriasis, etc. Due to the fact that anticytokine autoantibodies were found not only in patients with chronic inflammatory diseases, but also in healthy individuals, the principle of active immunotherapy seems to be a very promising approach. In comparison with present passive immunotherapies, involving high concentrations of anti-TNF- α antibodies or TNF receptors, it has several advantages, including

simplicity, lower costs and better patient compliance. This approach might also be useful for numerous other proteins that are inappropriate for direct immunization.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Ocenjujemo, da je bila relevantna tega projekta zelo velika. Projekt se je ukvarjal z enim od najsodobnejših konceptov za načrtovanje formulacij zdravil. V primeru uspešnega nadaljevanja dela, ki je bilo načrtovano v tem projektu bi lahko prišlo do pomembnega socioekonomskega vpliva. Tehnološko relevantni rezultati bodo deloma ali v celoti implementirani v proizvodnjo industrijskega partnerja (Lek, d.d.) (pred tem bo seveda ustrezno regulirana intelektualna zaščita itd.).

ANG

The project has been highly relevant for both the economy and the society because it has dealt with improvement of drug efficiency. In perspective, a successful continuation of the basic project results can have impact on better treatment of diseases (including those that cannot be treated appropriately at present), on lowering the drug prices and reduction/minimization of side effects. It is clear that such drugs will be more than welcome by end-users (in our case Lek, d.d.).

10. Samo za aplikativne projekte!

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

Cilj	
F.01	Pridobitev novih praktičnih znanj, informacij in veščin
Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
Rezultat	Dosežen
Uporaba rezultatov	Delno
F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj
Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
Rezultat	Dosežen
Uporaba rezultatov	V celoti
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja
Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
Rezultat	Dosežen
Uporaba rezultatov	V celoti
F.04	Dvig tehnološke ravni
Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
Rezultat	Dosežen
Uporaba rezultatov	Delno
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja
Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
Rezultat	
Uporaba rezultatov	
F.06	Razvoj novega izdelka
Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE

	Rezultat	Dosežen bo v naslednjih 3 letih
	Uporaba rezultatov	Uporabljen bo v naslednjih 3 letih
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	Dosežen
	Uporaba rezultatov	Delno
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	
	Uporaba rezultatov	

		<input type="text"/>
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.17	Prenos obstoječih tehnologij, znanj, metod in postopkov v prakso	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.18	Posredovanje novih znanj neposrednim uporabnikom (seminarji, forumi, konference)	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.19	Znanje, ki vodi k ustanovitvi novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.20	Ustanovitev novega podjetja ("spin off")	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.21	Razvoj novih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.22	Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.23	Razvoj novih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.24	Izboljšanje obstoječih sistemskih, normativnih, programskih in metodoloških rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

F.25	Razvoj novih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.26	Izboljšanje obstoječih organizacijskih in upravljavskih rešitev	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.27	Prispevek k ohranjanju/varovanje naravne in kulturne dediščine	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.29	Prispevek k razvoju nacionalne kulturne identitete	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.30	Strokovna ocena stanja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE

	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input checked="" type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>

Komentar

11. Samo za aplikativne projekte!

Označite potencialne vplive oziroma učinke vaših rezultatov na navedena področja

	Vpliv	Ni vpliva	Majhen vpliv	Srednji vpliv	Velik vpliv	
G.01	Razvoj visoko-šolskega izobraževanja					
G.01.01.	Razvoj dodiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	

G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.06.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.05.	Ohranjanje in razvoj nacionalne naravne in kulturne dediščine in identitete	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.08.	Varovanje zdravja in razvoj zdravstvenega varstva	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.09.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Komentar

--

12. Pomen raziskovanja za sofinancerje, navedene v 2. točki [12](#)

1.	Sofinancer	Lek farmacevtska družba d.d.	
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:	51.786,00 EUR	
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:	25,00 %	
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja	Šifra	
	1.	Prenos znanja raziskav v industrijski proces	F.01
	2.	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj o biloloških zdravilih	F.02
	3.	Izboljšanje obstoječega izdelka (sproščanje zdravilne učinkovine)	F.07
	4.	Vložen mednarodni patent PAT054002-EP-EPA	F.09
	5.		
	Komentar	Kot sofinancerja projekta »Kompleksi nanodelec-makromolekula kot osnova za uporabo v formulaciji bioloških zdravil« nas je predvsem zanimala praktična uporaba in relevantnost rezultatov projekta ter njihov prenos v farmacevtsko tehnologijo. Omenjeni projekt je potekel po predvidenem načrtu in je dal uporabne informacije, ki bodo koristile pri izpopolnjevanju formulacij ter boljšemu poznavanju nove tehnološke platforme poroznega adsorbata.	
		Projekt je pripomogel pri našem razvoju v treh različnih smereh:	

	Ocena	a) mehanizem vpliva poroznosti na funkcijo sproščanja adsorbata; b) razvoj novih formulacij za prirejeno sproščanje učinkovin; c) raziskave nekaterih novih formulacij bioloških zdravil.	
2.	Sofinancer		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:		EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja	Šifra	
	1.		
	2.		
	3.		
	4.		
	5.		
	Komentar		
	Ocena		
3.	Sofinancer		
	Vrednost sofinanciranja za celotno obdobje trajanja projekta je znašala:		EUR
	Odstotek od utemeljenih stroškov projekta:		%
	Najpomembnejši rezultati raziskovanja za sofinancerja	Šifra	
	1.		
	2.		
	3.		
	4.		
	5.		
	Komentar		
	Ocena		

C. IZJAVE

Podpisani izjavljam/o, da:

- so vsi podatki, ki jih navajamo v poročilu, resnični in točni
- se strinjamo z obdelavo podatkov v skladu z zakonodajo o varstvu osebnih podatkov za potrebe ocenjevanja, za objavo 6., 7. in 8. točke na spletni strani <http://sicris.izum.si/> ter obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v pisni obliki
- so z vsebino zaključnega poročila seznanjeni in se strinjajo vsi soizvajalci projekta

Podpisi:

Janko Jamnik	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

22.4.2011

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/237

¹ Zaradi spremembe klasifikacije družbeno ekonomskih ciljev je potrebno v poročilu opredeliti družbeno ekonomski cilj po novi klasifikaciji. [Nazaj](#)

² Samo za aplikativne projekte. [Nazaj](#)

³ Napišite kratko vsebinsko poročilo, kjer boste predstavili raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja ter rezultate in učinke raziskovalnega projekta. Največ 18.000 znakov vključno s presledki (približno tri strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁴ Realizacija raziskovalne hipoteze. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti 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 (obrazložitev). V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

⁶ Navedite največ pet najpomembnejših znanstvenih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov v slovenskem in angleškem jeziku (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki) v slovenskem in angleškem jeziku, navedite, kje je objavljen (največ 500 znakov vključno s presledki), izberite ustrezno šifro tipa objave po Tipologiji dokumentov/del za vodenje bibliografij v sistemu COBISS ter napišite ustrezno COBISS.SI-ID številko bibliografske enote. Navedeni rezultati bodo objavljeni na spletni strani <http://sicris.izum.si/>.

PRIMER (v slovenskem jeziku):

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

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

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

Tipologija: 1.01 - Izvirni znanstveni članek

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

⁷ Navedite največ pet najpomembnejših družbeno-ekonomsko relevantnih rezultatov projektne skupine, ki so nastali v času trajanja projekta v okviru raziskovalnega projekta, ki je predmet poročanja. Za vsak rezultat navedite naslov (največ 150 znakov vključno s presledki), rezultat opišite (največ 600 znakov vključno s presledki), izberite ustrezen rezultat, ki je v Šifrantu 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](#)

⁸ Navedite rezultate raziskovalnega projekta v primeru, da katerega od rezultatov ni mogoče navesti v točkah 6 in 7 (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/prepišite skladno z obrazcem "Izjava sofinancerja" (<http://www.arrs.gov.si/sl/progproj/rproj/gradivo/>), ki ga mora izpolniti sofinancer. Podpisan obrazec "Izjava sofinancerja" pridobi in hrani nosilna raziskovalna organizacija - izvajalka projekta. [Nazaj](#)

Obrazec: ARRS-RPROJ-ZP/2011-1 v1.01

01-68-04-D4-7C-C8-4C-48-B1-84-02-8C-19-3B-0D-EE-7F-7F-30-B0