

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/204

ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

1. Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

Šifra projekta	J7-9704	
Naslov projekta	JKR- nedekstruktivna metoda za študij in spremljanje polimorfizma v heterogenih farmacevtskih sistemih	
Vodja projekta	208	Zvonko Trontelj
Tip projekta	J	Temeljni projekt
Obseg raziskovalnih ur	2.838	
Cenovni razred	D	
Trajanje projekta	07.2007 - 06.2010	
Nosilna raziskovalna organizacija	101	Inštitut za matematiko, fiziko in mehaniko
Raziskovalne organizacije - soizvajalke	106 787 2338	Institut "Jožef Stefan" Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo Mednarodna podiplomska šola Jožefa Stefana
Družbeno-ekonomski cilj	13.	Splošni napredek znanja - RiR financiran iz drugih virov (ne iz splošnih univerzitetnih fondov - SUF)

1.1. Družbeno-ekonomski cilj¹

Šifra	01.
Naziv	Raziskovanje in izkoriščanje zemlje

2. Sofinancerji²

1.	Naziv	
	Naslov	
2.	Naziv	
	Naslov	
3.	Naziv	
	Naslov	

B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

3. Poročilo o realizaciji programa raziskovalnega projekta³

Projekt J7-9704 je imel za cilj preveriti uspešnost in kvaliteto zaznavanja polimorfov z metodo jedrske kvadrupolne resonance (NQR) dušika (^{14}N).

Glavna raziskovalna metoda je bila jedrska kvadrupolna resonanca dušika (^{14}N NQR), podprta z metodo dvojne resonance in s polarizacijsko ojačeno ^{14}N NQR pri tistih vzorcih, kjer je bil signal zelo šibak. Vse ključne rezultate smo kombinirali in podprli z drugimi spektroskopskimi metodami. Jedrska kvadrupolna resonanca je v farmaciji še manj znana raziskovalna metoda in naše raziskave so doprinesle k njeni nadaljni uveljavitvi. Posebej velja poudariti, da so naši rezultati vodili do vabila za sodelovanje s šestimi evropskimi partnerji v evropskem FP-7 projektu CONPHIRMER (Grant Agreement Nr. 261670), ki obravnava nove raziskovalne metode za neporušno dokazovanje prisotnosti ponarejenih zdravil na tržiščih Evrope in je bil sprejet v letu 2010.

Naše raziskave so omogočile, da nedestruktivno pokažemo na pojav polimorfizma tako med proizvodnjo učinkovine, kot tudi pozneje zaradi sprememb zunanjih pogojev. Večkrat lahko pokažemo tudi kvantitativno prisotnost posamezne komponente. Pri proizvodnji farmacevtskih učinkovin in končnih izdelkov npr. tablet je zelo pomembno, da enostavno in po možnosti med samo proizvodnjo (on-line) ugotovimo, kateri polimorfi se pojavljajo. Izdelali smo laboratorijsko delujočo napravo, ki lahko izvede to analizo zelo hitro in z majhnim odstotkom napačnih odločitev. Vsaka molekula učinkovine, ki vsebuje atome s kvadrupolnimi jedri (najpogosteje so to jedra ^{14}N , ^{35}Cl , ^{81}Br , ^{127}J) nosi neke vrste prstni odtis, ki ga preberemo tako, da posnamemo kvadrupolni spekter. Zato je ta radiofrekvenčna spektroskopija zelo uporabna pri nekaterih hitrih analizah, kot na primer pri odkrivanju prepovedanih snovi (eksplozivi, narkotiki, ponarejena zdravila). V sklopu tega projekta smo ugotovili tudi, da lahko z metodo ^{14}N NQR pokažemo, da nosijo nekatere končne oblike zdravil informacijo o zaključni pripravi izdelka in s tem o samem proizvajalcu, kar bo posebej uporabno pri projektu CONPHIRMER. Med raziskavami smo ugotovili, da lahko z dodanim šibkim magnetnim poljem pri snemanju NQR spektra znatno pospešimo identifikacijo parov n_+ in n_- ^{14}N NQR frekvenc, kar je posebno važno takrat, ko imamo več neekvivalentnih leg atomov dušika v molekuli preiskovane substance. Ugotovili smo tudi, da je mogoče v posebnih primerih vzorec dati v kondenzator nihajnega kroga in ne le v tuljavo, kot to delamo običajno. To je uporabno pri raziskave površinskih nanosov. V celoti smo prvič pomerili ^{14}N NQR spektre v več kot 10 substancah in jih nekaj najzanimivejših že objavili v uglednih mednarodnih znanstvenih revijah. S področja, ki ga pokriva ta projekt, smo objavili ali pa so še v postopku objave preko 10 člankov. Predstavili smo jih tudi na več mednarodnih konferencah in vzbudili zanimanje med vodilnimi proizvajalci zdravil (Novartis, BASF). Ob raziskavah potekajo diplomska in doktorska dela.

Najvažnejše ugotovitve ob zaključku projekta:

- Prisotnost polimorfizma v farmacevtskih izdelkih, ki vsebujejo v molekulah kvadrupolna jedra, lahko ugotovimo nedestruktivno in učinkovito z meritvami NQR spektrov. Polimorfi imajo različne kvadrupolne frekvence.
- Če je razmerje signal/šum dovolj dobro, lahko tudi kvantitativno določimo količino posameznih polimorfov.
- Za nove substance lahko pokažemo prisotnost faznih prehodov, če pomerimo temperaturno odvisnost NQR spektra.
- Izpopolnjena NQR detekcija, ki smo jo uvedli med izvajanjem projekta omogoča hitrejšo določanje parov dušikovih NQR črt, ki pripadajo posameznim

neekvivalentnim legam dušikovih atomov v molekuli.

- NQR lahko detektiramo tudi, če damo vzorec med rahlo razmaknjeni plošči kondenzatorja v vhodnem nihajnem krogu NQR spektrometra in ne samo v tuljavico tega kroga, kot delamo običajno pri NMR in/ali NQR. To bo pomembno pri površinski detekciji neke substance.
- Izboljšali smo tudi uspešnost detekcije prepovedanih substanc (ponarejena zdravila, narkotiki, eksplozivi).
- Ti uspehi so bili osnova, da smo dobili v letu 2010 EU FP-7 projekt, ki obravnava detekcijo ponarejenih zdravil.

4. Ocena stopnje realizacije zastavljenih raziskovalnih ciljev⁴

Na podlagi vseh izvedenih raziskav in objav v uglednih mednarodnih strokovnih revijah lahko zaključimo, da smo izpolnili v predlogu projekta zastavljene raziskovalne cilje. Pokazali smo, da je jedrska kvadrupolna resonanca primerna metoda za določanje prisotnosti polimorfizma v farmacevtskih substancah, ki vsebujejo kvadrupolna jedra (kot npr. ^{14}N , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{127}J). V nekaterih primerih lahko tudi kvantitativno napovemo količino določene modifikacije v merjencu. Pokazali smo, da je projekt pripeljal do novih spoznanj, ki so uporabna tudi pri detekciji nekaterih prepovedanih snovi (ponarejena zdravila, narkotiki, eksplozivi) in so zato zaključki uporabni tudi na nekaterih področjih poglavja EU FP-7 Varnost, kar bomo pokazali v EU projektu, ki začne v letu 2011.

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

Med potekom projekta ni bilo sprememb.

6. Najpomembnejši znanstveni rezultati projektne skupine⁶

Znanstveni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Izboljšana 14N NQR detekcija trinitrotoluena z uporabo prenosa polarizacije s 1H na 14N
		ANG	Improved 14N NQR detection of trinitrotoluene using polarization transfer from protons to 14N
	Opis	SLO	Pokazali smo, da je kombinacija križanja protonskih in dušikov energijskih nivojev in prenos polarizacije s protonov na dušikova jedra, ki nastane pri tem, uspešna metoda za povečanje občutljivosti 14N NQR spektroskopije.
		ANG	We showed that the combination of proton-nitrogen energy level crossing and the transfer of polarization from protons to nitrogen nuclei, which takes place during the level crossing, enhances the sensitivity of 14N NQR spectroscopy.
	Objavljeno v	J. Lužnik, J. Pirnat, V. Jazbinšek, T. Apih, R. Blinc, J. Seliger and Z. Trontelj, J.Appl. Phys. Vol 102, 084903 (2007), IF(2007):2,171	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	21141799		
2.	Naslov	SLO	14N NQR v skupini tetrazolov
		ANG	14N NQR in the tetrazole family
		SLO	Pomerili smo 14N NQR resonančne frekvence in spin-mrežni relaksacijski čas med 77 K in 300 K v 5-AT in 5-ATM. Ugotovili smo, katerim dušikom v

	Opis		molekuli pripadajo posamezne frekvence in izvedli analizo njihovih kemičnih vezi v molekuli. Ugotovili smo prisotnost možnih vodikovih vezi.
		ANG	14N NQR frequencies and spin-lattice relaxation time were measured in 5-AT and 5-ATM between 77K and 300K. Assignment of the frequencies to atomic positions was made and the results are analysed in relation to the molecular chemical bonds and possible H-bonds.
	Objavljeno v	J.Pirnat, J. Lužnik, V. Jazbinšek, V. Žagar, J. Seliger T. Klapoetke, Z.Trontelj, 14N NQR in the tetrazole family. Chemical Physics Vol.364,(2009),98-104, IF: 1.961 (2008)	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	15286873	
3.	Naslov	SLO	Porazdelitev elektronske gostote v cladribinu, študirano z NQR in DFT računi
		ANG	Electron density distribution in cladribine – Studied by NQR and DFT calculations
	Opis	SLO	Ekspirimentalno (35Cl NQR in 14 N NMR-NQR dvojna resonanca) in teoretsko (teorija gostotnega funkcionala) smo raziskali kemoterapeutsko zdravilo cladibrin. Ugotovili smo pojave tautomerizma, regioizomerizma, conformacij in molekularnih agregacij, ki so povezani s formacijo intermolekularnih vodikovih vezi in vplivajo na NQR parametre.
		ANG	Cladribine was studied experimentally by 35Cl NQR and 14 N NMR-NQR double resonance and theoretically by the DFT. The effects of tautomeris, regioisomerism, conformations and molecular aggregations were found and related to intermolecular H-bond formation and the quadrupole parameters.
	Objavljeno v	J.N. Latosin´ ska ,*, M. Latosin´ ska , J. Seliger , V. Žagar , Z. Kazimierczuk, Chem. Phys. Letters Vol. 476,(2009), 293-302, IF: 2.169	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
	COBISS.SI-ID	2175332	
4.	Naslov	SLO	Uporaba 14N NQR za študij polimorfizma v piroxicamu
		ANG	Application of 14N NQR to the study of piroxicam polymorphism
	Opis	SLO	Pokazali smo, da lahko 14N NQR učinkovito kvantitativno loči med različnimi oblikami piroxicama. 14N NQR spektroskopija je tudi pokazala, da lahko dodatno pomaga pri študiju trdnih oblik farmacevtskih substanc.
		ANG	It was shown that the 14N NQR successfully discriminate between different forms of piroxicam. 14N NQR spectroscopy demonstrated that it is successful in complemental studies of solid forms of pharmaceutical substances.
	Objavljeno v	LAVRIČ, Zoran, PIRNAT, Janez, LUŽNIK, Janko, SELIGER, Janez, ŽAGAR, Veselko, TRONTELJ, Zvonko, SRČIČ, Stanko. J. pharm. sci., 2010, vol. 99, no. 12, str. 4857-4865. IF(2009) =2,906	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	2825841		
5.	Naslov	SLO	Kondenzatorska detekcija jedrske magnetizacije: jedrska kvadrupolna resonanca na površinah
		ANG	Capacitor-based detection of nuclear magnetization : Nuclear quadrupole resonance of surfaces.
	Opis	SLO	Pokazali smo uspešno uporabo ploščnega kondenzatorja kot probe za detekcijo NQR, pri čemer je vzorec postavljen med malo razmaknjeni plošči kondenzatorja in ne v tuljavici vhodnega nihajnega kroga, kot je običajno.
		ANG	We demonstrated a successful use of a parallel plate capacitor as a probe in a NQR experiment, where the sample is located between the two capacitor plates and not in coil od a tank circuit as usually.
	Objavljeno v	GREGOROVIČ, Alan, APIH, Tomaž, KVASIČ, Ivan, LUŽNIK, Janko, PIRNAT, Janez, TRONTELJ, Zvonko, STRLE, Drago, MUŠEVIČ, Igor. J. magn. reson. (San Diego, Calif., 1997 : Print), 2011, vol. 209, no. 1, str. 79-82. IF(2009)=2,531	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
COBISS.SI-ID	24453927		

7. Najpomembnejši družbeno-ekonomsko relevantni rezultati projektne skupine⁶

Družbeno-ekonomsko relevantni rezultat			
1.	Naslov	SLO	Polarizacijsko ojačana dvo-kanalna NQR/NMR detekcija trdnih in tekočih eksplozivov ob uporabi multipulznih-sekvenc
		ANG	Polarization enhanced two-channel NMR/NQR detection of solid and liquid explosives by using multipulse sequences
	Opis	SLO	V podeljenem slovenskem patentu (št. 22459/2008) obravnavamo metodo in napravo, ki je zmožna detektirati in ločiti v kakšnem agregatnem stanju je eksploziv in ga v naslednjem koraku tudi identificirati.
		ANG	In this Slovene patent (Nr. 22459/2008) a new method and device is described, which is able to detect and distinguish between solid and liquid explosives. In the final step and identification is possible.
	Šifra	F.13 Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Objavljeno v	Register slovenskih patentov, Rep. Slovenija, Ministrstvo za gospodarstvo, Urad RS za intelektualno lastnino. Avtorji patenta: R.Blinc, Z. Trontelj, J. Lužnik, T. Apih, G. Lahajnar	
	Tipologija	2.24 Patent	
	COBISS.SI-ID	21504295	
2.	Naslov	SLO	Merilnik temperature (T) in T gradientov v majhnih vzorcih z metodo NQR
		ANG	The device for temperature (T) and T gradient measurements by NQR
	Opis	SLO	V podeljenem slovenskem patentu (Št. 22594 z dne 28.02.2009) obravnavamo novo metodo merjanja temperature in temperaturnih gradientov v milimetrskih vzorcih in prostorih s pomočjo temperature odvisnost frekvence jedrske kvadropolne resonance v natrijevem kloratu.
		ANG	In this slovene patent (Nr. 22594 of February 28, 2009) a new method of measurement of T and T-gradients in mm small samples and volumes is considered by using the temperature dependence of quadrupolar resonance frequency in sodium chlorate.
	Šifra	F.13 Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Objavljeno v	Register slovenskih patentov, Republika Slovenija, Ministrstvo za gospodarstvo, Urad RS za intelektualno lastnino. Avtorji patenta: J.Lužnik, J.Pirnat in Z. Trontelj	
	Tipologija	2.24 Patent	
COBISS.SI-ID	15097177		
3.	Naslov	SLO	Polarizacijsko ojačana NQR detekcija pri nizkih frekvencah
		ANG	Polarization enhanced NQR detection at low frequencies.
	Opis	SLO	V tem prispevku obravnava dr. Janko Lužnik izboljšanje kvadropolnih signalov s pomočjo vnaprejšnje polarizacije protonov (ki morajo biti seveda tudi prisotni - poleg kvadropolnih jeder - v merjenem vzorcu). Ta izboljšava je tudi uporabna v farmacevtsko zanimivih vzorcih, ki imajo slab kvadropolni signal (ponavadi je slab kvadropolni signal pri nekaterih vzorcih z jedri dušika 14N).
		ANG	Improvement of quadrupolar signals by the prepolarization of protons, which have to be available in the measured sample, was presented by Dr. Janko Lužnik. This improvement can also be applied in pharmaceutical samples which provide a weak quadrupolar signal (usually the 14N NQR signal)
	Šifra	B.04 Vabljen predavanje	
	Objavljeno v	LUŽNIK, Janko, PIRNAT, Japez, JAZBINŠEK, Vojko, TRONTELJ, Zvonko, APIH, Tomaž, GREGOROVIC, Alan, BLINC, Robert, SELIGER, Janez: FRAISSARD, Jacques P. (ur.), LAPINA, Olga Borisovna (ur.). Explosives detection using magnetic and nuclear resonance techniques, (NATO science for peace and security programme, Series B, Physics and biophysics). Dordrecht: Springer, 2009, str. 41-56.	
Tipologija	2.25 Druge monografije in druga zaključena dela		
COBISS.SI-ID	2283267		

4.	Naslov	SLO	Izboljšane tehnike v NQR
		ANG	Advanced NQR Techniques
	Opis	SLO	Prof. Zvonko Trontelj je podal pregled najnovejših izboljšav in alternativnih tehnik v NQR spektroskopiji s posebnim poudarkom na 14 N NQR.
		ANG	Recent improvements and alternative techniques in the NQR spectroscopy was presented by Prof. Zvonko Trontelj. An emphasis on the nitrogen NQR was the aim of this talk.
	Šifra	B.04 Vabljen predavanje	
	Objavljeno v	3rd International Workshop on NQR Detection of Explosives and Illicit Materials, Lund, Sweden, June 2010. Elektronska oblika, ki jo je izdala Univerza v Lundu, Fakulteta za informatiko	
	Tipologija	2.25 Druge monografije in druga zaključena dela	
COBISS.SI-ID	15877977		
5.	Naslov	SLO	Polarizacijsko ojačana dvo-kanalna NMR/NQR detekcija trdnih in tekočih eksplozivov ob uporabi multipulznih sekvenc.
		ANG	Polarization enhanced two-channel NQR/NMR detection of solid and liquid explosives using multi-pulse sequences.
	Opis	SLO	V zaprošenem evropskem patentu (št. 08000923.6, Muenchen, Gagel Patentanwaltskanzlei, 2008) obravnavamo metodo in napravo, ki je zmožna detektirati in ločiti agregatno stanje eksploziva in ga v naslednjem koraku tudi identificirati.
		ANG	In this applied EU patent (08000923.6, Muenchen, Gagel Patentanwaltskanzlei, 2008) a new method and device is described, which is able to detect and distinguish between solid and liquid explosives. In the final step the illicit substance identification is possible.
	Šifra	F.13 Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Objavljeno v	Prijava je v postopku.	
	Tipologija	2.24 Patent	
COBISS.SI-ID	14588249		

8. Drugi pomembni rezultati projektne skupine⁸

Člani projektne skupine so bili vodilni organizatorji 13. slovenskega simpozija o uporabi fizike, ki je bilo v novembru 2009 v sklopu 60. letnega srečanja slovenskih matematikov, fizikov in astronomov na Bledu. Pripravljajo tudi 14. srečanje, ki bo v l. 2011.

Aktivno sodelujejo in povezujejo (že več 10 let) slovensko proizvodno sfero z raziskovalci na področju fizike.

Uspešno so vključeni v različna evropska in izvenevropska znanstvena in raziskovalna sodelovanja. Na področju multidisciplinarnih aktivnosti, ki karakterizira ta projekt, smo uspeli vzbuditi zanimanje pri dveh multinacionalnih proizvajalcih farmacevtskih izdelkov (Novartis, BASF).

9. Pomen raziskovalnih rezultatov projektne skupine⁹

9.1. Pomen za razvoj znanosti¹⁰

SLO

Raziskave novih farmacevtskih učinkovin zahtevajo od vsega začetka tudi pregled možnosti pojave polimorfizma. Tukaj iščemo med potekom osnovnih raziskav na raznih področjih spektroskopij boljše in hitrejše predloge za detekcijo in identifikacijo polimorfov v farmacevtskih substancah. Tako smo pri naših dolgoletnih prizadevanjih, da dosežemo v jedrski kvadrupolni resonanci (NQR) boljše razmerje signal/šum (s/n) za jedra, ki imajo resonančne frekvence pri zelo nizkih frekvencah (nekaj 100 kHz do nekaj MHz), uspeli s predpolarizacijo vodikovih jeder protonov in prenosom te polarizacije na jedra dušika med adiabatno demagnetizacijo znatno izboljšati s/n za dušikovo NQR. Morajo pa imeti ti vzorci primerne relaksacijske čase protonov in dušika. Naše dosedanje raziskave pojave polimorfizma v farmacevtskih vzorcih kažejo, da bo

lahko postala jedrska kvadrupolna resonanca primerna dopolnilna metoda k metodi rentgenske difrakcije, ki predstavlja neke vrste zlati standard za določanje polimorfov. Raziskujemo tudi alternativne metode detekcije NQR. Uspešni smo bili tako z detekcijo NQR signalov s SQUID senzorji, kot tudi s senzorji na pare alkalnih kovin (uporabili smo pare K). S tem kalijevim senzorjem, kombiniranim z dvema uglasljivima diodnima laserjema, smo dosegli v območju od dc do kake 3,5 MHz od 5 do 10 krat boljše občutljivost kot s klasično radiofrekvenčno detekcijo NQR signalov dušika. Te raziskave nadaljujemo.

ANG

The reasearch of new pharmaceutical sample (medicines) requires from the beginning a careful search for possible appearance od polymorphism. We would like to find during the basic research steps with different spectroscopic methods better ways for the detection and identification of polymorphs in medicines. During our research of improvement the s/n ratio in NQR at low frequencies (100 kHz to 5 MHz) we succeeded with the prepolarization of protons and with the transfer of polarization to nitrogen nuclei during the process od adiabatic demagnetisation to improve the s/n ratio of ^{14}N NQR signal. The measured drugs need to have suitable relaxation times of protons and nitrogen nuclei. Our application of this technique to study polymorphism in pharmaceutical compounds demonstrate that NQR spectroscopy could become in the near future a good supplemental method to the X-ray diffraction metod in determination of polymorphism in pharmaceutical research and industry .

At the same time we search for the alternative detection methods of low frequency NQR signals. We detected successfully low frequency NQR signals by using SQUID sensors as well as by applying the alcaline atomic vapor sensors (we used K atoms). Using the potassium atomic vapor sensor, combined with 2 tunable diode lasers we achieved in the frequency range dc -3,5 MHz about 5 to 10 times higher sensitivity, compared with the classical NQR spectrometer's sensitivity, in detecting low frequency nitrogen signals.

9.2. Pomen za razvoj Slovenije¹¹

SLO

Slovenski proizvajalci zdravil so (podobno kot konkurenčni proizvajalci drugod) soočeni z zahtevo, da čimhitreje in z dovolj veliko gotovostjo ugotovijo prisotnost polimorfov tako med samim razvojem nove substance kot tudi v realnem času med njeno proizvodnjo, ko je substanca sprejeta v proizvodnjo zdravila. Po dosedanjih raziskavah v okviru tega projekta že lahko rečemo, da je predlagana metoda radiofrekvenčne spektroskopije ^{14}N NQR primerna za vpeljavo v laboratorije slovenskih (in drugih) proizvajalcev zdravil. Med samimi raziskavami smo ugotovili, da je ta metoda tudi primerna pri odkrivanju in detekciji ponarejenih in slabo narejenih zdravil, ki prihajajo v Evropo (deloma že tudi v Slovenijo) od azijskih proizvajalcev. (Sodelujemo v EU FP-7 projektu CONPHIRMER, ki se začinja v l. 2011.)

ANG

The Slovene producers of drugs are faced - like all other in the world - with the requirement to determine promptly and with high probability the appearance of polymorphism in new products already during the research steps as well as during the production process (possibly on-line in real time) when the substance entered in the production. Our results, after completed this research project, demonstrate that the suggested radiofrequency ^{14}N NQR spectroscopy fulfil our expectations and is suitable to enter the research labs of drugs producers. During this reserach we also found that the same ^{14}N NQR improved spectroscopy represent a good tool in detecting the counterfeit and badly produced medicines which are comming to Europe from some Assian producers. (We are one out of seven partners in the EU FP-7 project CONPHIRMER, which will start in the year 2011.)

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 type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat <input type="text"/>
	Uporaba rezultatov <input type="text"/>

F.02	Pridobitev novih znanstvenih spoznanj	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.03	Večja usposobljenost raziskovalno-razvojnega osebja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.04	Dvig tehnološke ravni	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.05	Sposobnost za začetek novega tehnološkega razvoja	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.06	Razvoj novega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.07	Izboljšanje obstoječega izdelka	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.08	Razvoj in izdelava prototipa	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.09	Razvoj novega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.10	Izboljšanje obstoječega tehnološkega procesa oz. tehnologije	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.11	Razvoj nove storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE

	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.12	Izboljšanje obstoječe storitve	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.13	Razvoj novih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.14	Izboljšanje obstoječih proizvodnih metod in instrumentov oz. proizvodnih procesov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.15	Razvoj novega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.16	Izboljšanje obstoječega informacijskega sistema/podatkovnih baz	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.28	Priprava/organizacija razstave	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input 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 type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.30	Strokovna ocena stanja	

	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.31	Razvoj standardov	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.32	Mednarodni patent	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.33	Patent v Sloveniji	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.34	Svetovalna dejavnost	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
	Rezultat	<input type="text"/>
	Uporaba rezultatov	<input type="text"/>
F.35	Drugo	
	Zastavljen cilj	<input type="radio"/> DA <input 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 type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.02.	Razvoj podiplomskega izobraževanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.01.03.	Drugo: <input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02	Gospodarski razvoj					
G.02.01	Razširitev ponudbe novih izdelkov/storitev na trgu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.02.	Širitev obstoječih trgov	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.03.	Znižanje stroškov proizvodnje	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

G.02.04.	Zmanjšanje porabe materialov in energije	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.05.	Razširitev področja dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.06.	Večja konkurenčna sposobnost	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.07.	Večji delež izvoza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.08.	Povečanje dobička	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.09.	Nova delovna mesta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.10.	Dvig izobrazbene strukture zaposlenih	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.11.	Nov investicijski zagon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.02.12.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03	Tehnološki razvoj					
G.03.01.	Tehnološka razširitev/posodobitev dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.02.	Tehnološko prestrukturiranje dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.03.	Uvajanje novih tehnologij	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.03.04.	Drugo:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04	Družbeni razvoj					
G.04.01	Dvig kvalitete življenja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.02.	Izboljšanje vodenja in upravljanja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.03.	Izboljšanje delovanja administracije in javne uprave	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.04.	Razvoj socialnih dejavnosti	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.04.05.	Razvoj civilne družbe	<input 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					
G.06.	Varovanje okolja in trajnostni razvoj					
G.07	Razvoj družbene infrastrukture					
G.07.01.	Informacijsko-komunikacijska infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.02.	Prometna infrastruktura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
G.07.03.	Energetska infrastruktura	<input 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					
G.09.	Drugo:					

Komentar

--

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

1.	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			
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:

Zvonko Trontelj	in	
podpis vodje raziskovalnega projekta		zastopnik oz. pooblaščen oseba RO

Kraj in datum:

Ljubljana

21.4.2011

Oznaka poročila: ARRS-RPROJ-ZP-2011-1/204

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

48-ED-C1-C7-CD-DD-D8-5C-39-39-DE-C5-1C-F0-E3-AE-F2-E0-A8-88