

Oznaka poročila: ARRS-RPROG-ZP-2014/30



## ZAKLJUČNO POROČILO O REZULTATIH RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROGRAMU

#### 1. Osnovni podatki o raziskovalnem programu

<b>Šifra programa</b>	P1-0189
<b>Naslov programa</b>	Farmacevtska tehnologija: od dostavnih sistemov učinkovin do terapijskih izidov zdravil pri otrocih in starostnikih
<b>Vodja programa</b>	6086 Aleš Mrhar
<b>Obseg raziskovalnih ur</b>	32300
<b>Cenovni razred</b>	B
<b>Trajanje programa</b>	01.2009 - 12.2013
<b>Izvajalci raziskovalnega programa (javne raziskovalne organizacije - JRO in/ali RO s koncesijo)</b>	787 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo
<b>Raziskovalno področje po šifrantu ARRS</b>	1 NARAVOSLOVJE 1.09 Farmacija
<b>Družbeno-ekonomski cilj</b>	07. Zdravje
<b>Raziskovalno področje po šifrantu FOS</b>	3 Medicinske vede 3.01 Temeljna medicina

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROGRAMA

#### 2. Povzetek raziskovalnega programa<sup>1</sup>

SLO

Razvoj originalnih in generičnih zdravil predstavlja za znanost mnoge izzive. Te smo v okviru predlaganega programa reševali z znanstvenimi pristopi v delovnih paketih, ki so bili zasnovani tako, da so stopenjsko generirali znanje za celostno obravnavo zdravljenja bolnikov. Na področju razvoja sodobnih terapevtskih sistemov smo sledili konceptu »Quality by design«.

Pričeli smo s sestavinami teh sistemov in modificirali lastnosti delcev učinkovin in pomožnih spojin, izdelovali koprocisirane materiale, s sodobnimi znanstvenimi pristopi pa smo proučevali povezave med relevantnimi fizikalno-kemijskimi značilnostmi sestavin zdravil na nivoju posameznih delcev s tistimi na nivoju populacije delcev. Razvijali smo dostavne sisteme za prirejeno sproščanje in/ali ciljano terapijo ter nano- in mikrodostavne sisteme, ki so z znanstvenega vidika najbolj napredni in hkrati najbolj zahtevni, saj se z velikostjo približajo nivoju

celic in delujejo neposredno nanje oziroma na subcelične strukture, zato omogočajo reševanje izzivov dostave učinkovin, ki jih s klasičnimi oblikami ne moremo doseči. Razvijali smo modele za vrednotenje LADME procesov in FK/FD povezav pri obstoječih zdravilih. Z njimi smo ponazarjali fiziološke pogoje za različne populacije bolnikov za vrednotenje biorelevantnega sproščanja in kompleksne procese prehoda učinkovin ter njihov metabolizem. Podobno smo FK/FD modeliranje uporabili pri razvoju novih zdravil in načrtovanju posamezniku prilagojene farmakoterapije. Razvili smo modele za načrtovanje odmerjanja zdravil, raziskovali vplive genetskih polimorfizmov presnovnih encimov, prenašalnih proteinov in tarč ter vrednotili in napovedovali FK in FD novih zdravil. Pomembno področje raziskav so tudi bioanalitske metode za kvantitativno določevanje učinkovin in metabolitov v bioloških tekočinah, ki so ključne za vrednotenje in interpretacijo FK ter FK/FD rezultatov. V te namene smo razvijali tudi pristope za vzorčenje biološkega materiala predvsem v smislu zmanjšane invazivnosti za bolnike.

Na področju prepoznavanja, preprečevanja in razreševanja težav povezanih z zdravili smo se ukvarjali z analizo predpisovanja, izdaje in uporabo zdravil na katere lahko vplivajo številni dejavniki, ki imajo za posledico neučinkovito zdravljenje in pojav neželenih učinkov. Podobno smo vrednotili znanstvene tehnologije in dostopnost do zdravil v relaciji do sistemskih ukrepov, ki jih ponujajo možnosti vključevanja novih ali prilagajanja obstoječih strategij zdravljenja.

ANG

Many scientific challenges exist with regards to development of original and generic drugs. They were solved using approaches which were designed to generate new knowledge for comprehensive therapy of patients. In the field of development of novel dosage forms a concept of Quality by design was followed.

We started with ingredients of these systems and modification of drugs and excipients properties and production of coprocessed materials. Using scientific approaches correlations between relevant physico-chemical properties of drug components at the level of particle and at the bulk level were studied. Drug delivery systems for modified release and/or targeted therapy were developed and studied. Different nanosized delivery systems were also developed. From the scientific point of view these are most challenging systems due to their nanometer size, they reach the cellular level and act directly on cells and their subcellular structures, thus can realize drug delivery challenges, which cannot be resolved using the classical approaches.

We were developing models for evaluation of LADME processes and PK/PD within existing drugs. Different physiological conditions for various populations were simulated in experimental models to evaluate biorelevant drug release, complex processes of drugs transport and their metabolism. Simillary PK/PD modelling was applied to all stages of drug development as well as to personalized pharmacotherapy. We were developing models for dosage regimen design, investigating the influence of genetic polymorphisms of drug metabolising enzymes, drug transporters, and drug targets; and predicting PK/PD of novel drug delivery systems. Important research segment were bioanalytical methods for quantitative determination of drugs and metabolites in biological liquids which are of key importance for the evaluation and interpretation of PK and PK/PD studies. Approaches for the sampling of biomaterial were developed for this purpose, especially in the sense of reducing the invasiveness for the patients.

On the field of prevention and resolution of drug related problems analysis of prescription, dispensing and use of medicines was done as these can be influenced by several factors that lead to ineffective treatment, adverse effects and irrational use of medicines. Health technology assessment and patient access to medicines in relation to health policy measures given by new or upgrading existing treatment strategies was evaluated as well.

### 3. Poročilo o realizaciji predloženega programa dela na raziskovalnem programu<sup>2</sup>

SLO

V okviru raziskovalnega programa smo dosegli načrtovane rezultate na področjih razvoja in vrednotenja:

1. nano in mikrodostavnih sistemov s težko topnimi učinkovinami
2. dostavnih sistemov za prirejeno sproščanje in/ali ciljano terapijo
3. mehanizmov in kinetike transporta učinkovin z eksperimentalnimi modeli rastoče kompleksnosti
4. farmakokinetično-farmakodinamičnih modelov učinkovin
5. obravnave zdravil kot ekonomske in etične kategorije

#### **Ad 1**

Nuklearna kvadropolna resonanca je nova metoda za študij polimorfizma učinkovin. (J.Pharm.Sci.99;2010:4857)

Nanosuspenzije izboljšajo hitrost raztapljanja celekoksiba (Int.J.Pharm.376;2009:204), meloksikama (Int.J.Pharm.281;2009:153) in orlistata (Int.J.Pharm. 396;(2010:149)

Samomikroemulgirajoči sistemi (SMES) povečajo topnost resveratrola (Drug Dev.Ind.Pharm. 2013), furosemida in celekoksiba.

Tekoči SMES preidejo v trdne mikrokapsule z metodo koekstruzije toka tekočine (J.Microencapsl. 26;2009:479; Int.J.Pharm. 388 2010:151)

Trdne disperzije učinkovin nastanejo s poroznimi pomožnimi snovmi (Chem.Pharm.Bull.59;2011:427; Int.J.Pharm.406;2011:418)

Modeli za opis sproščanja učinkovin (J.Control.Rel.155;2011: 409; Phys.Chem.13;2011:16046)

Razprševanje disperzije karvedilola v talini veziva izboljša hitrost raztapljanja (Int.J.Pharm,430;2012:7485)

#### **Ad 2**

Prirejeno sproščanje učinkovin iz hidrofilnih ogrodnih tablet z biopolimeri:

- Določitev ključnih dejavnikov za podaljšano sproščanje učinkovin (Epolymers,17;2009:15)
- Magnetno resonančno slikanje za vizualizacijo procesov nabrekanja (J.Control.Rel.145;2010:247), sproščanja ter vrednotenja in situ kompleksacije z ionoselektivno membrano (Int.J.Pharm. 400;2010:1523 in 421;2011:110); napoved nabrekanja z mikroskopijo na atomsko silo (Eur.J.Pharm.Biopharm,416;2011:384)

Mikroemulzije za sočasno vgradnjo lipofilnih in hidrofilnih antioksidantov za dermalno dostavo (Eur.J.Pharm.Biopharm.72;2009,6975; AAPS Pharm.Sci.Tech.10,2009:54) ter metodologija za vrednotenje strukture koncentriranih mikroemulzij za napovedovanje sproščanja (Surfactant science series, 144; CRC Press, 2009, 293)

Lamelarni tekoči kristali za dermalno dostavo (Eur.J. Pharm.Sci. 2013)

Ciljana dostava z (ND):

- PLGA (ND) s cistatinom in vezanimi monoklonskimi protitelesi za zdravljenje raka dojke (Int.J.Pharm.381;2009: 106); s termoporfinom za fotodinamično terapijo (Nanomedicine 7; 2012:663); z inhibitorjem encima 17  $\beta$ hidroksisteroid

dehidrogenaze za znotraj celično delovanje (Curr. Nanosci. 6;2010: 69)

- Magnetni polimerni ND (Eur.J.Pharm.Sci, 2013)
- Nov fluorescenčni kromofor za vizualizacijo vstopa in znotrajcelične lokalizacije ND (Int.J.Pharm. 416:2011:384)
- Razvoj trdnih lipidnih ND za znotraj celični vnos resveratrola (Int.J.Pharm. 390;2010:61)

Varnost ND:

- Izpostavitve keratinocitov ND ZnO povzroči spremembe v celicah (Small 6;2010:1908)

### Ad 3

Weibulov model za kinetiko praznjenja želodca za pelete (Pharm. Res.; 2009:1607) in tablete (Exp.Op. Drug Del. 7; 2010:967)

Permeabilnost in metabolizem:

- transport učinkovin in delovanje prenašalcev (Chem.Biodiv. 6; 2009:1923)
- staran česnov ekstrakt in Pgp ter MRP2 (Biol. Pharm. Bull. 2009;32:694)
- sekrecija glutationovih konjugatov iz podganjega GIT (Int.J.Pharm. 381;2009:199)
- metabolizem in aktivni transport sakvinavirja in darunavirja in vitro (Biopharm.Drug Dispos. 31;2010:495)
- česnovi pripravki vplivajo na absorpcijo nekaterih učinkovin (Eur.J.Nutr. 49; 2010:373)
- model HepG2 celic (Drug Metab. Dispos. 39;2011:2347)
- vzroki v GIT za slabo absorpcijo kurkumina (Pharmazie 67;2012:518); in vitro model za vaginalno dostavo kurkumina (Pharm. Sci. Tech. 13;2012:1045)
- sestava pufrov za in vitro permeabilnost spojin (J. Pharm. Res. Opin. 2; 2012:107); vpliv prašičjega žolča in tauroholat/lecitina na permeabilnost (Int. J Pharm. 429; 2012:22)

In vitro model hiperplastičnega in normoplastičnega urotelija (Histochem Cell Biol 137; 2012:1771)

Privzemni (J. Transl. Med. 10; 2012:76) in izločevalni prenašalci raloksifena (Translat. Research 160;2012:298)

### Ad 4

Populacijska farmakokinetična modela valprojske kisline in topiramata pri bolnikih z epilepsijo (Eur.J.Pharm.Sci.38;2009:512, Biol.Pharm.Bull.33;2010:1176) in analzna metoda za sočasno spremljanje plazemske koncentracije različnih protiepileptičnih zdravil (J. AOAC.Int. 93;2010:1069)

Varnost in učinkovitost pri zdravljenju z leflunomidom sta povezani z variabilnostjo v farmakokinetiki (Drug Metab.Dispos.37;2009:2061)

Metabolizem risperidona pri bolnikih s shizofrenijo in analiza vpliva genotipov CYP2D6 in ABCB1. Pomen genotipizacije pri prilagajanju odmerjanja posameznemu bolniku (Eur.J.Pharm.Sci.41;2010:289; Prog.Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatr. 34;2010:387)

Populacijski model farmakokinetike visokih odmerkov metotreksata pri otrocih z akutno limfoblastno levkemijo (Eur.J.Clin.Pharmacol.67;2011:993)

Biološka uporabnost eritromicina pri ribah (Eur.J.Pharm.Biopharm.78; 2011:401) ter izločanje ivermektina in doramektina v mleko ovc (Vet.Parasitol. 179; 2011:159). Izsledki so uporabni z vidika varovanja okolja in higiene živil.

Ovrednotena biološka uporabnost različnih formulacij rastlinskih izvlečkov z vinkaminom (Eur.J.Pharm.Biopharm.84;2013:138; Int.J.Pharm.436;2012:41) in silimarinom(Phytomedicine 18;2011:505)

#### **Ad 5**

Umeščanje bioloških in tarčnih onkoloških zdravil z malimi molekulami kot dveh alternativnih skupin zdravil (Clin.Ther. 31;2009:2940)

Razvoj in validacija vprašalnika za vrednotenje zadovoljstva pacientov z lekarniškimi storitvami (Eval. Health Prof. 33;2010:197)

Razvoj Markovskega modela za oceno stroškovne učinkovitosti cepljenja proti humanemu papiloma virusu (Eur.J.Public Health 20;2010: 415)

Razvoj strategij za napovedovanje ishemične bolezni srca z upoštevanjem lipidnih ter vnetnih markerjev in markerjev oksidativnega stresa (Value Health 13;2010: 770)

Neprimernost predpisovanja zdravil za starostnike v letu 2006 (Zdrav.Var. 50; 2011: 3044)

Stroškovna učinkovitost začetne monoterapije hipertenzije s perspektive držav v razvoju (Biotechnol. Equip.26; 2012: 3066)

#### 4. Ocena stopnje realizacije programa dela na raziskovalnem programu in zastavljenih raziskovalnih ciljev<sup>3</sup>

SLO

V okviru raziskovalnega programa so bili realizirani vsi v predlogu zastavljeni cilji. V petletnem obdobju je bilo izvedeno obsežno raziskovalno delo, katerega izsledki so večinoma že publicirani v znanstvenih revijah s tega področja. Program izkazuje 223 objav v revijah z IF (od tega 78 v kategoriji A1), 18 podeljenih patentov (od tega 15 mednarodnih) in 4543 čistih citatov v obdobju 2004-2013.

Program je bil zastavljen izrazito kompleksno in je zajemal vse segmente od načrtovanja lastnosti delcev učinkovin in pomožnih snovi do vrednotenja zdravil kot ekonomske in etične kategorij. Temelj za realizacijo takšne kompleksne zasnove je komplementarna znanstvena ekspertiza raziskovalcev programske skupine kot tudi obvladovanje sorodnih interdisciplinarnih znanj.

Glavni cilj programa je bil razviti metodologije za prepoznavanje in zmanjšanje interindividualne variabilnosti učinkovin v klinično želenih in neželenih učinkih in tako povečati učinkovitost zdravljenja. Velika variabilnost je pogosto posledica spremenljive biološke uporabnosti ter spremenljivega očistka iz telesa, ki ju povezujemo z načinom jemanja zdravila in s slabo absorpcijo v centralni krvni obtok ter z različnimi demografskimi, klinično-biokemijskimi in genetskimi dejavniki. V raziskovalni program smo vključili tako velike molekule biološkega izvora kot tudi slabo topne in/ali slabo permeabilne učinkovine, ki še vedno predstavljajo več kot 75% novo odkritih majhnih molekul kemijskega izvora. Razvili smo postopke za načrtovanje delcev z želenimi lastnostmi, kar smo izkoristili pri načrtovanju, izdelavi in vrednotenju sodobnih (nano) dostavnih sistemov (obložene in ogrodne tablete, pelete, mikrokapsule, nanodelci, mikroemulzije, samomikroemulgirajoči sistemi), ki omogočajo transport učinkovin na mesto delovanja in/ali znotraj celični privzem (nanosistemi), zaščito pred proteolitičnimi encimi in nadzorovano sproščanje. Proučevali smo biofarmacevtske in farmakokinetične procese po aplikaciji ter stabilnost učinkovin s poudarkom na razvoju prijaznejši tehnologij. Razvili smo nove eksperimentalne modele za proučevanje sproščanja in za vrednotenje permeabilnosti učinkovin skozi sluznico prebavnega trakta in sečnega mehurja. V sklopu farmakogenetskih raziskav smo razvili več vrst *in vitro* modelov za proučevanje transporta in metabolizma. Razviti farmakokinetični-farmakodinamski modeli pa omogočajo napovedovanje kliničnih izidov zdravil ter iskanje vzrokov za njihovo variabilnost. Zadnji sklop prinaša nova spoznanja na področju farmakoekonomike – ugotavljanje vrednosti še sprejemljivega prirastka stroška glede na prirastek učinkovitosti, proučevanje interakcij ob sočasnem jemanju zdravil ter jemanje zdravil neskladno z uporabo. Rezultati tega pristopa predstavljajo dobro osnovo za nadaljnje raziskave bodisi na posameznih sklopih bodisi na izbranih ciljnih populacijah. Z nadaljnjimi raziskavami namreč želimo osvetliti težave povezane z zdravili, ki zaradi narave bioloških procesov predstavljajo še posebno velik izziv pri otrocih in starostnikih.

#### 5. Utemeljitev morebitnih sprememb programa raziskovalnega programa oziroma sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine<sup>4</sup>

Program je bil v celoti izveden v vsebini in obsegu kot je bil najavljen v predlogu.

#### 6. Najpomembnejši znanstveni rezultati programske skupine<sup>5</sup>

Znanstveni dosežek			
1.	COBISS ID	2842481	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Toksikološki vidiki dolgotrajne izpostavitve keratinocitov nanodelcem ZnO in TiO <sub>2</sub>
		ANG	Toxicological aspects of long-term treatment of keratinocytes with ZnO and TiO <sub>2</sub> nanoparticles
			Namen raziskave je bil vrednotiti potencialno toksičnost kratkoročno

Opis	SLO	varnega odmerka nanomateriala pri dolgotrajni izpostavitvi. Ugotovili smo, da dolgotrajna izpostavitve celic kratkotrajno varni koncentraciji nanodelcev ZnO povzroči zmanjšanje mitohondrijske aktivnosti celic, spremembe njihove morfologije in motnje celičnega cikla. Po drugi strani pa izpostavitve celic nanodelcem TiO <sub>2</sub> nima takšnega vpliva. Oba tipa nanodelcev po dolgotrajni izpostavitvi povzročita povečanje števila intercelularnih nanocevk, kar lahko nakazuje transformacijo normalnih celic v tumorske.
	ANG	Sunscreens containing ZnO and TiO <sub>2</sub> nanoparticles (NPs) are increasingly applied to skin over long time periods to reduce the risk of skin cancer. However, long-term toxicological studies of NPs are very sparse. The in vitro toxicity of ZnO and TiO <sub>2</sub> NPs on keratinocytes over short- and long-term applications is reported. The effects studied are intracellular formation of radicals, alterations in cell morphology, mitochondrial activity, and cell-cycle distribution. Cellular response depends on the type of NP, concentration, and exposure time. ZnO NPs have more pronounced adverse effects on keratinocytes than TiO <sub>2</sub> . TiO <sub>2</sub> has no effect on cell viability up to 100 µg mL <sup>-1</sup> , whereas ZnO reduces viability above 15 µg mL <sup>-1</sup> after short-term exposure. Prolonged exposure to ZnO NPs at 10 µg mL <sup>-1</sup> results in decreased mitochondrial activity, loss of normal cell morphology, and disturbances in cell-cycle distribution. From this point of view TiO <sub>2</sub> has no harmful effect. More nanotubular intercellular structures are observed in keratinocytes exposed to either type of NP than in untreated cells. This observation may indicate cellular transformation from normal to tumor cells due to NP treatment. Transmission electron microscopy images show NPs in vesicles within the cell cytoplasm, particularly in early and late endosomes and amphisomes. Contrary to insoluble TiO <sub>2</sub> , partially soluble ZnO stimulates generation of reactive oxygen species to swamp the cell redox defense system thus initiating the death processes, seen also in cell-cycle distribution and fluorescence imaging. Long-term exposure to NPs has adverse effects on human keratinocytes in vitro, which indicates a potential health risk.
Objavljeno v	Wiley-VCH; Small; 2010; vol. 6, iss. 17; str. 1908-1917; Impact Factor: 7.333; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.13; A <sup>1</sup> : 1; A <sup>2</sup> : 1; WoS: DY, EI, NS, PM, UB, UK; Avtorji / Authors: Kocbek Petra, Teskač Karmen, Erdani-Kreft Mateja, Kristl Julijana	
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
2. COBISS ID	2780273	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Uporaba novega pristopa kombinacije različnih MRI metod z namenom opisa dinamike nabrekanja in sproščanja učinkovine iz tablet s ksantanom pri različnih vrednostih pH in ionske moči
	ANG	A new approach combining different MRI methods to provide detailed view on 2 swelling dynamics of xanthan tablets influencing drug release at different pH and 3 ionic strength
		Gelska plast hidrofilnih matriks tablet je ključen faktor, ki vpliva na sproščanje učinkovine iz matrikske tablete in sicer preko regulacije penetracije vode, ki kontrolira raztapljanje in difuzijo učinkovine. Za namen vizualizacije dinamičnih procesov, ki se pojavijo tekom nabrekanja tablet iz ksantana v različnih medijih smo kot metodo izbora uporabili slikanje z magnetno resonanco (MRI). Cilji raziskave so bili: (i) razviti novo metodo MRI z namenom natančnega določevanja front penetracije, nabrekanja in erozije, (ii) preučiti vpliv ionske moči in pH vrednosti na proces nabrekanja, (iii) preučiti vpliv strukturnih sprememb ksantanskega gela na sproščanje učinkovine. Za nabrekajoče tablete smo posneli dvodimenzijski (2D) MRI, enodimenzijske točkovne slike (SPI) ter izvedli mapiranje T2. Mejo med suhim in hidratiranim ksantanom v steklastem stanju (fronta penetracije vode) smo določili preko 1D SPI

	Opis	<p>SLO</p> <p>profilov intenzitete signala. Erozijska fronta je bila določena z uporabo profilov intenzitete signala iz 2D MR slik. Fronta nabrekanja, kjer pride do pretvorbe ksantana iz steklastega v zmečano stanje (formacija gela), je bila določena iz profilov T2. Nova kombinacija MRI metod omogoča razlago pojava nenavadne »svetle fronte«, ki se je pojavila na 2D MRI slikah tablet, ki so nabrekala v raztopini HCl s pH=1,2. Leta predstavlja položaj fronte nabrekanja. Vseh šest proučevanih medijev, ki so se razlikovali v ionski moči in pH vrednosti, je penetriralo skozi celotno tableto v 4h 0.3h, medtem ko je bil nastanek gelske plasti signifikantno zakasnen. Nepričakovano je bil položaj fronte nabrekanja neodvisen od strukture gela ksantana, oz. od ionske moči in pH vrednosti medija. Položaj fronte erozije je nasprotno močno odvisen od ionske moči in pH vrednosti medija, kar se kaže kot različna debelina gelske plasti. Odvisnost fronte erozije je posledica različnih hidrodinamskih radijev ksantanskih molekul. Najpočasnejše sproščanje pentoskifilina je bilo opaženo v primeru tablet iz ksantana, kjer se je tvorila najdebelejša gelska plast, najhitreše sproščanje pa v raztopini HCl s pH=1,2, kjer se je tvorila najtanjša gelska plast. Eksperimenti, ki so posnemali fiziološke pogoje, so pokazali, da sprememba pH vrednosti in ionske moči relativno hitro vpliva na strukturo ksantanskega gela in posledično na kinetiko sproščanja. Kinetika sproščanja učinkovine je močno odvisna od konformacije molekule ksantana, kar se odraža v različni debelini gelske plasti. Uporaba nove kombinacije MRI tehnik je odpravila omejitve standardnih metod, ki so bile uporabljene v predhodnih študijah za določanje različnih front in s tem omogoča boljše razumevanje dinamičnega procesa nabrekanja polimerov.</p>
	ANG	<p>The key element in drug release from hydrophilic matrix tablets is the gel layer that regulates the penetration of water and controls drug dissolution and diffusion. We have selected magnetic resonance imaging (MRI) as the method of choice for visualizing the dynamic processes occurring during the swelling of xanthan tablets in a variety of media. The aims were (i) to develop a new method using MRI for accurate determination of penetration, swelling and erosion fronts, (ii) to investigate the effects of pH and ionic strength on swelling, and (iii) to study the influence of structural changes in xanthan gel on drug release. Two dimensional (2D) MRI and one dimensional single point imaging (SPI) of swollen xanthan tablets were recorded, together with T2 mapping. The border between dry and hydrated glassy xanthan-the penetration front-was determined from 1D SPI signal intensity profiles. The erosion front was obtained from signal intensity profiles of 2D MR images. The swelling front, where xanthan is transformed from a glassy to a rubbery state (gel formation), was determined from T2 profiles. Further, the new combination of MRI methods for swelling front determination enables to explain the appearance of the unusual bright front observed on 2D MR images in tablets swollen in HCl pH 1.2 media, which represents the position of swelling front. All six media studied, differing in pH and ionic strength, penetrate through the whole tablet in 4 h 0.3 h, but formation of the gel layer is significantly delayed. Unexpectedly, the position of the swelling front was the same, independently of the different xanthan gel structures formed under different conditions of pH and ionic strength. The position of the erosion front, on the other hand, is strongly dependent on pH and ionic strength, as reflected in different thicknesses of the gel layers. The latter are seen to be the consequence of the different hydrodynamic radii of the xanthan molecules, which affect the drug release kinetics. The slowest release of pentoxifylline was observed in water where the thickest gel was formed, whereas the fastest release was observed in HCl pH 1.2, in which the gel layer was thinnest. Moreover, experiments simulating physiological conditions showed that changes of pH and ionic strength influence the xanthan gel structure relatively quickly, and consequently the drug release kinetics. It is therefore concluded that</p>



		drug release is greatly influenced by changes in the xanthan molecular conformation, as reflected in changed thickness of the gel layer. A new method utilizing combination of SPI, multi-echo MRI and T2 mapping eliminates the limitations of standard methods used in previous studies for determining moving fronts and improves current understanding of the dynamic processes involved in polymer swelling.
	Objavljeno v	Elsevier; Journal of controlled release; 2010; vol. 145, iss. 3; str. 247-256; Impact Factor: 7.164; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.761; A': 1; WoS: DY, TU; Avtorji / Authors: Mikac Urška, Sepe Ana, Kristl Julijana, Baumgartner Saša
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek
3.	COBISS ID	3232881 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<p><i>SLO</i> Ali priporočeni standardi za in vitro biofarmacevtsko klasifikacijo permeabilnosti učinkovin ustrezajo kriteriju o pasivnem transportu za opustitve bioekvivalenčnih študij?</p> <p><i>ANG</i> Do the recommended standards for in vitro biopharmaceutical classification of drug permeability meet the "passive transport" criterion for biowaivers?</p>
	Opis	<p><i>SLO</i> Regulatorni organi priznavajo opustitve bioekvivalenčnih študij na osnovi biofarmacevtske klasifikacije učinkovin. Vloga za opustitev bioekvivalenčne študije je lahko podprta ali pa celo osnovana na in vitro meritvah permeabilnosti učinkovine. Smernice tovrstne opustitve omejujejo na učinkovine, ki prehajajo biološke membrane le s pasivnim transportom, opažamo pa, da so takšne učinkovine zelo redke. Tako smo izmerili navidezne permeabilnostne koeficiente trinajstih učinkovin, ki jih kot standarde za in vitro klasifikacijo permeabilnosti priporočajo FDAjeve smernice. Tudi na primeru teh standardov smo na dveh različnih modelih in z dvema različnimi pristopi dokazali pomemben prispevek aktivnega transporta k prehajanju skozi membrane za štiri od devetih visoko permeabilnih standardov in kar za vse štiri nizko permeabilne standarde. Dobljene rezultate obravnavamo iz regulatornega vidika, iz vidika dobre prakse pri določanju permeabilnosti učinkovin in iz vidika pomena široko specifičnih transportnih proteinov v absorpciji učinkovin.</p> <p><i>ANG</i> BCS based biowaivers are recognized by major regulatory agencies. An application for a biowaiver can be supported by or even based on "in vitro" measurements of drug permeability. However, guidelines limit the application of biowaivers to drug substances that are transported only by passive mechanisms. Regarding published permeability data as well as measurements obtained in our institution, one can rarely observe drug substances that conform to this very strict criterion. Therefore, we measured the apparent permeability coefficients of 13 drugs recommended by FDA's Guidance to be used as standards for "in vitro" permeability classification. The asymmetry of permeability data determined for both directions (mucosal-to-serosal and serosal-to-mucosal) through the rat small intestine revealed significant active transport for four out of the nine high-permeability standards and for all four low-permeability standard drugs. As could be expected, this asymmetry was abolished at 4°C on rat intestine. The permeability of all nine high-permeability, but none of the low permeability standards, was also much lower when measured with intestinal tissue, Caco-2 cell monolayers or artificial membranes at 4°C compared to standard conditions (37°C). Additionally, concurrent testing of several standard drugs revealed that membrane transport can be affected by the use of internal permeability standards. The implications of the results are discussed regarding the regulatory aspects of biopharmaceutical classification, good practice in drug permeability evaluation and regarding the general relevance of transport proteins with broad specificity in drug absorption.</p>

	Objavljeno v	Bentham Science Publishers; Current drug metabolism; 2013; Vol. 14, no. 1; str. 21-27; Impact Factor: 4.405; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.729; A': 1; WoS: CQ, TU; Avtorji / Authors: Žakelj Simon, Berginc Katja, Roškar Robert, Kraljič Bor, Kristl Albin	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
4.	COBISS ID	3370609	Vir: COBISS.SI
	Naslov	SLO	Pomen individualnega praznjenja pelet iz želodca za napoved in vivo sproščanja diklofenaka
		ANG	The role of individual gastric emptying of pellets in the prediction of diclofenac in vivo dissolution
	Opis	SLO	Namen študije je bila uspešna napoved individualnih in vivo profilov sproščanja oz. absorpcijskih profilov po aplikaciji diklofenaka vgrajenega v farmacevtsko obliko s podaljšanim sproščanjem na tešče. S tem namenom smo določili profile sproščanja diklofenaka na različnih in vitro sistemih za sproščanje z uporabo zaporednih medijev, ki so odražali pH pogoje v različnih predelih prebavnega trakta. Ker kaže, da je praznjenje pelet iz želodca kritičen faktor za in vivo sproščanje, smo in vitro poskuse izvedli pri seriji različnih časov v želodčnem mediju. V nadaljevanju smo in vitro profile sproščanja najprej direktno primerjali z individualnimi in vivo absorpcijskimi profili, nato pa smo s pomočjo matematičnega modela, razvitega v predhodni študiji, izračunali napovedane individualne in vivo profile sproščanja, pri čemer smo upoštevali in vitro profile sproščanja in individualne profile praznjenja želodca. Primerjava napovedanih individualnih in vivo profilov sproščanja in individualnih absorpcijskih profilov je pokazala visoko stopnjo podobnosti in tako potrdila ustreznost pristopa z uporabo različnih časov v kislem mediju pri testiranju in vitro sproščanja. Dobljeni rezultati pa so tudi pokazali, da lahko znaten del variabilnosti absorpcijskih profilov diklofenaka razložimo z variabilnostjo kinetike praznjenja pelet iz želodca.
		ANG	The objective of the present study was to check for the possibility to successfully predict individual in vivo dissolution / absorption profiles resulting from fasted administration of a diclofenac extended release pellet formulation. For this purpose dissolution profiles were generated with different dissolution setups using a set of media reflecting pH-conditions in the different segments of the gastrointestinal tract. Since gastric emptying of pellets seemed to be a critical factor for in vivo drug release, a set of different gastric residence times was screened in in vitro studies. Subsequently, in vitro release profiles were first directly compared with the individual in vivo absorption profiles and in a second step a mathematical model, which had been developed in a previous study, was applied to calculate predicted individual in vivo release profiles based on in vitro release profiles and individual gastric emptying. The comparison of predicted individual in vivo release profiles and individual in vivo absorption profiles showed a high degree of similarity, thus confirming the suitability of a set of different gastric residence times used in in vitro drug release testing. Additionally, obtained results indicated that a substantial part of variability of diclofenac absorption profiles can be explained by the variability of pellets gastric emptying kinetics.
	Objavljeno v	Elsevier; Journal of controlled release; 2013; Vol. 166, iss. 3; str. 286-293; Impact Factor: 7.633; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 2.729; A': 1; WoS: DY, TU; Avtorji / Authors: Klein Sandra, Garbacz Grzegorz, Pišlar Mitja, Locatelli Igor, Liu Chong, Weitschies Werner, Siegmund Werner, Mrhar Aleš, Bogataj Marija	
	Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek	
5.	COBISS ID	2834033	Vir: COBISS.SI

Naslov	SLO	Stroškovna učinkovitost cepljenja proti humanemu papiloma virusu vzporedno s presejanjem
	ANG	Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination alongside cervical cancer screening programme in Slovenia
Opis	SLO	Cepljenje proti humanemu papiloma virusu vzporedno s presejanjem pomeni v primerjavi s samim presejanjem dodatnih 23.178 EUR na QALY oz. 54.536 na LYG pri 5% diskontni stopnji. V skladu z mejno vrednostjo 30.000 EUR na QALY, ki jo je opredelil Zdravstveni svet v Sloveniji, pomeni HPV cepljenje stroškovno učinkovito strategijo. Njegova stroškovna učinkovitost pa je vprašljiva v primeru, da je za zagotavljanja zaščite za celo življenje potreben poživitveni odmerek.
	ANG	Background: The objective of the present study is to evaluate the cost-effectiveness of human papillomavirus (HPV) vaccination alongside cervical cancer screening programme in Slovenia. Methods: A previously published Markov model representing natural history of HPV infection was adapted to Slovenian context. The model followed a cohort of 12-year-old girls to 85-year-old women. Two strategies were compared: HPV vaccination alongside conventional cytological screening versus screening alone. Analysis was performed from the health care payer perspective. Results: Vaccination with screening compared with screening alone was associated with an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of 23 178 EUR per quality adjusted life-year (QALY) gained and 54 536 EUR per life-year gained (LYG) at the discounting rate of 5%. Sensitivity analyses demonstrated that the ICER was most sensitive to the need for booster dose and to different values of discount rates. In case the booster dose was assumed 10 years after initial vaccination, the ICER value was increased to 58 690 EUR per QALY. On the otherhand, using lower values of discount rates than the base case 5% significantly reduced the ICER value. Conclusion: According to the cost-effectiveness thresholds of 30 000 EUR per QALY which was adopted by the Health Council in Slovenia, HPV vaccination alongside screening programme can be regarded as cost-effective. However, cost-effectiveness of HPV vaccination would become questionable in case a booster dose was needed to provide lifetime protection.
Objavljeno v		Almqvist & Wiksell International; European journal of public health; 2010; vol. 20, no. 4; str. 415-421; Impact Factor: 2.267; Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.517; A'': 1; A': 1; WoS: NE, NE; Avtorji / Authors: Obradović Marko, Mrhar Aleš, Kos Mitja
Tipologija		1.01 Izvirni znanstveni članek

### 7. Najpomembnejši družbeno-ekonomski rezultati programske skupine<sup>6</sup>

	Družbeno-ekonomski dosežek	
1.	COBISS ID	3087631 Vir: vpis v poročilo
	Naslov	SLO Urejanje tematske številke revije International Journal of Pharmaceutics
		ANG Editing thematic issue of International Journal of Pharmaceutics
	Opis	SLO Urejanje številke Int. j. pharm. z naslovom Challenges in NanoMicroand Macrosystems, Int. j. pharm. [Print ed.], 3. november 2009, vol. 381, št. 2 Številka revije z izbranimi in recenziranimi najboljšimi prispevki iz 7. Centralnoevropskega simpozija iz farmacevtske tehnologije in biodostavnih sistemov, Ljubljana, september 2008
		ANG Editing the issue of Int. J. Pharm titled Challenges in NanoMicroand Macrosystems, Int. J. Pharm. [Print ed.], 3 November 2009, vol. 381, NO. 2

	ANG	Issue of the journal containing best peer reviewed fulllength articles selected from the contributions presented at the 7th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Bodelivery Systems, Ljubljana, September 2008	
Šifra	C.03	Vabljeni urednik revije (guest-associated editor)	
Objavljeno v	International journal of pharmaceutics. MRHAR, Aleš (gostujoči urednik 2009), BAUMGARTNER, Saša (gostujoči urednik 2009). [Print ed.]. Amsterdam: Elsevier/NorthHolland, 1978. ISSN 03785173.		
Tipologija	4.00	Sekundarno avtorstvo	
2.	COBISS ID	1459548	Vir: vpis v poročilo
Naslov	SLO	J. Kristl, predsednica 4. BBBB mednarodne konference iz farmacevtskih znanosti: Novi trendi na področju odkrivanja zdravilnih učinkovin, terapevtskih sistemov in laboratorijske diagnostike, 29 september- 1 oktober 2011, Bled, Slovenija.	
	ANG	J. Kristl, Predident of the 4th BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences: New trends in drug discovery, delivery systems and laboratory diagnostics, 29 September - 01 to October 2011, Bled, Slovenia.	
Opis	SLO	Prof. dr. Julijana Kristl , predsednica konference in izr. prof. dr. Saša Baumgartner, generalna sekretarka, sta vodili pripravo in izvedbo 4. BBBB Konference, ki je potekala med 29. 9. in 1. 10. 2011 na Bledu.	
	ANG	Prof. Dr. Julijana Kristl, Conference Chair and Assoc. Prof. Dr. Saša Baumgartner, General Secretary prepared and lead the 4th BBBB Conference, held in Bled from 29 September to 1 October 2011.	
Šifra	B.01	Organizator znanstvenega srečanja	
Objavljeno v	European Journal of Pharmaceutical Sciences; 2011, 44, suppl. 1, ISSN 09280987.		
Tipologija	2.31	Zbornik recenziranih znanstvenih prispevkov na mednarodni ali tuji konferenci	
3.	COBISS ID	1812337	Vir: COBISS.SI
Naslov	SLO	Gastrorezistentna farmacevtska oblika z učinkovino N-(2-(2-phthalimidoethoxy-acetyl-L-alanyl-D-glutamic acid (LK423)	
	ANG	Gastroresistant pharmaceutical dosage form comprising N-(2-(2-phthalimidoethoxy-acetyl)-L-alanyl-D-glutamic acid (LK-423)	
Opis	SLO	Izum se nanaša na razvoj farmacevtskih oblik, ki omogočajo kontrolirano in/ali tarčno dostavo učinkovine v izbrane predele prebavnega trakta človeka ali živali. Farmacevtske oblike vsebujejo učinkovino N-(2-(2-ftalimidoetoksi-acetil-L-alanil-D-glutaminsko kislino (označeno kot LK423). Opisani so postopki zdravljenja kronične vnetne bolezni prebavnega trakta s temi farmacevtskimi oblikami pri človeku in živali.	
	ANG	The present invention relates to the pharmaceutical dosage forms which enabled a controlled and/or a targeted drug delivery of an active substance to the selected regions of gastrointestinal tract of humans or animals. The pharmaceutical dosage forms preferably comprises the active substance N-(2(2phthalimidoethoxy-acetyl)-L-alanyl-D-glutamic acid (designed as LK-423).Methods of treatment of chronic inflammatory diseases of gastrointestinal tract of humans and/or animals by using the pharmaceutical dosage forms of the invention are disclosed.	
Šifra	F.32	Mednarodni patent	
Objavljeno v	European Patent Office; 2010; 49 str.; A": 1;A': 1; Avtorji / Authors: Bogataj Marija, Mrhar Aleš, Lavrič Anton, Černe Manica, Tibaut Doris, Štalc Anton, Urleb Uroš, Mateović Tatjana, Cof Greta, Kerč Janez, Dreu Rok,		

		Yomeda Fumio
	Tipologija	2.24 Patent
4.	COBISS ID	3378289 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Mikropelite izdelane s tehnologijo talin
		<i>ANG</i> Hot-melt micropellets
	Opis	<i>SLO</i> Predmet izuma je metoda za izdelavo trdnih mikropellet, karakteriziranih s tem, da vsebujejo vsaj 75% ut/ut delcev s premerom manjšim od 500 µm. Metoda sestoji iz (i) stopnje taljenja enega ali več veziv, in stopnje (ii) združevanja taline enega ali več veziv iz stopnje (i) z zdravilno učinkovino, z namenom formiranja trdnih mikropellet. Predstavljenih je nekaj primerov izdelave mikropellet z uporabo opisane metode. Izum izkazuje specifično uporabnost kot tehnološki pristop za izboljšanje topnosti slabo topnih zdravilnih učinkovin.
		<i>ANG</i> The present invention provides a method of making solid micropellets of which at least 75% by weight have a diameter less than 500 µm comprising (i) melting one or more binders; and (ii) combining the one or more binders melted in step (i) with a pharmaceutically active ingredient to form solid micropellets. Solid micropellets obtainable by this method are also provided. The invention has particular utility for improving the solubility of poorly watersoluble pharmaceutically active ingredients.
	Šifra	F.32 Mednarodni patent
	Objavljeno v	The European Patent Office; 2012; 11 str.; A'': 1;A': 1; Avtorji / Authors: Dreu Rok, Homar Miha, Burjak Mateja, Kerč Janez, Srčič Stanko
	Tipologija	2.24 Patent
5.	COBISS ID	2806129 Vir: COBISS.SI
	Naslov	<i>SLO</i> Razvoj in validacija vprašalnika za vrednotenje zadovoljstva z lekarniškimi storitvami (PSPPQ)
		<i>ANG</i> Development and initial validation of a patient satisfaction with pharmacy performance questionnaire (PSPP-Q)
	Opis	<i>SLO</i> Razvili in validirali smo vprašalnik za vrednotenje zadovoljstva pacientov z lekarniškimi storitvami. Vprašalnik je bil osnovan tako, da vključuje teme, ki so pomembne pacientov, poleg storitev vrednoti tudi podporno strukturo ter vključuje samo tista vprašanja preko katerih se lahko ovrednoti posamezno lekarno.
		<i>ANG</i> The objective of this study was to develop a psychometrically valid, multidimensional, self-administered, general questionnaire measuring patient satisfaction with pharmacy performance for outpatients. A multiphase development process was employed to attain this goal. In Phase I, questionnaire content was generated using interviews with pharmacy users regarding their experiences and expectations relating to pharmacies. In Phase II, the content and format of the questionnaire was defined in a two-round modified Delphi study, where an expert panel estimated importance of generated items for patient satisfaction. In Phase III, the initial validation of the questionnaire, which included a random sample of 5,400 patients coming out of the selected pharmacies, took place. The outcome of the development process is a questionnaire that focuses on issues expressed as important by patients, takes into account services as well as the supporting structure, and includes items relevant to an individual pharmacy and demonstrates satisfactory psychometric properties.
	Šifra	F.22 Izboljšanje obstoječih zdravstvenih/diagnostičnih metod/postopkov
		Sage Publications; Evaluation & the health professions; 2010; Issue 2, Vol.

Objavljeno v	33; str.197-215; Impact Factor: 1.208;Srednja vrednost revije / Medium Category Impact Factor: 1.579; A': 1; WoS: HL, LQ; Avtorji / Authors: Horvat Nejc, Kos Mitja
Tipologija	1.01 Izvirni znanstveni članek

## 8.Drugi pomembni rezultati programske skupine<sup>7</sup>

## 9.Pomen raziskovalnih rezultatov programske skupine<sup>8</sup>

### 9.1.Pomen za razvoj znanosti<sup>9</sup>

SLO

Program se vključuje v sodobne znanstvene trende s ciljem zmanjšati interindividualno variabilnost ter tako povečati učinkovitost zdravljenja. Proučevali smo različne pristope in jih ovrednotili na izbranih modelnih učinkovinah. Pristop je mogoče implementirati tako na klasične nizkomolekularne učinkovine kot tudi na novejši proteinske učinkovine.

Razvoj validiranega numeričnega modela dvofaznega toka delcev znotraj procesne opreme za oblaganje je pomemben za razumevanje rezultatov procesa oblaganja in nam hkrati omogoča vpogled v tiste dele procesne komore, ki so za eksperimentalne tehnike težko dostopni. Razvoj praktično uporabnega numeričnega modela toka delcev je hkrati pomemben, ker predstavlja orodje za načrtovanje in razvoj inovativne procesne opreme za oblaganje.

Z razvojem in optimizacijo tehnoloških postopkov, ki vodijo k izdelavi novih dostavnih sistemov, s katerimi je mogoče nadzorovati sproščanje ali povečati biološko uporabnost izbranih zdravilnih učinkovin, smo razvili trdne farmacevtske oblike za peroralno aplikacijo na osnovi S(M)EDS. Razviti dostavni sistemi ohranjajo vse prednosti mikroemulzij ter dodatno povečano stabilnost in večjo sposobnost vgrajevanja modelnih učinkovin. Z optimizacijo tehnološkega procesa se je možnost aplikacije teh sistemov, ki je bila doslej omejena na tekoče sisteme ali mehke želatinske kapsule, zelo razširila.

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

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

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

ANG

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

The development of validated numeric model of two-phase particles flow inside the coating process equipment is necessary to understand the results of coating process and also gives an insight into those parts of process chamber which can not be easily reached by experimental techniques. The numerical model of particles flow is additionally important as it represents a useful tool for planning and development of innovative coating process equipment.

Development and optimization of technological procedures lead to the production of new delivery systems which enable us to control drug release and increase bioavailability of selected drugs. In this context solid peroral dosage forms on the basis of S(M)EDS were developed. This delivery system possesses all advantages of microemulsions together with increased stability and higher incorporation efficiency of model drugs. With the optimization of technological processes the applicability of these systems, which are limited to liquid systems and soft gelatin capsules till now, increases significantly.

With the development of delivery systems like nanoparticles the efficacy of the therapy might be increased significantly and drugs' adverse effects decreased. The results of our research work give us important information about interactions between different macromolecules (polymers and proteins) and show us how to apply the rules valid in natural biological systems (molecular interactions, spontaneous conformation, biological recognition, cell processes) for the preparation of new drug delivery systems. The possibilities how to circumvent the limitations and take the advantages of protein drugs when incorporating them in delivery systems were explored.

The contemporary scientific trends are followed also in the field of studying LADME processes to identify those critical physico-chemical and biological parameters that influence the safety and efficacy of medicines. The experimental models of diversified degree of complexity which were developed in accordance with the goal of our researches are of key importance. Our aims were followed considering all processes to which the drug is exposed after different modes of application. With the development of in vitro tests, which enable us to describe the processes of drug release and absorption in in vivo conditions after fasted or fed administration, a significant contribution to further development of BCS system was given and by experimental approaches for description and prediction of presystemic metabolism one of its main deficiencies was clarified. Physiological parameters were introduced in the dissolution models to give common applicative approach additional scientific dimension and the results of permeability studies enable us a new insight in the mechanisms of mucosal transport of all studied types of drugs. Pharmacokinetic-pharmacodynamic models combined with the methods of population pharmacokinetics help us to identify the reasons for variability in pharmacokinetics, pharmacodynamics and consequently in clinical outcomes. By the use of this technique, the introduction of appropriate procedures before the start of therapy, like avoidance of drug interactions, assessment of genetic polymorphism of transport and metabolic systems, consideration of demographic and clinical-biochemical factors, were proposed. These studies represent most interesting scientific trends in the process of drug dosing optimization, especially if they are combined, as in our case, with monitoring economic and humanistic outcomes.

## 9.2. Pomen za razvoj Slovenije<sup>10</sup>

SLO

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

Velika specifičnost in učinkovitost v nizkih koncentracijah daje proteinskim učinkovinam velik potencial v zdravljenju bolezni. Njihova uporaba v klinični praksi pa je mnogokrat omejena zaradi slabih biofarmacevtskih lastnosti. Velikost, hidrofilnost, zapletena in labilna struktura peptidov in proteinov so ključni dejavniki zaradi katerih se te učinkovine večinoma dajejo intravensko. Ker je s parenteralno aplikacijo povezano večkratno odmerjanje, sistemski toksični učinki, manjša sprejemljivost pri bolnikih ter višji stroški zdravljenja, je razvoj novih farmacevtskih oblik - nanodostavnih sistemov, ki lahko premostijo tovrstne pomanjkljivosti,

ključnega pomena. Domača farmacevtska industrija je zaradi visoke tehnološke razvitosti je sposobna znanja, pridobljena v okviru tega programa, pretvoriti v farmacevtske izdelke z visoko dodano vrednostjo.

Hkrati bodo izsledki raziskave pomembni za slovenska podjetja, ki se ukvarjajo z razvojem in izdelavo procesne opreme za farmacevtsko industrijo. Nadzorovanje in zagotavljanje ustrezne kakovosti surovin, opreme in proizvodnih procesov, ki vstopajo oz. jih uporabljamo v proizvodnem procesu izdelave zdravil zagotavlja tudi kakovost končnega proizvoda. Na ta način se zmanjša delež izmeta v proizvodnji zdravil. Pri delu bodo imele prednosti racionalne tehnologije, ki s stališča proizvodnje zahtevajo ekonomično porabo energije, topil in časa. Predlagani program je zagotovil tudi znanja, ki so potrebna za obvladovanje vzdržljivosti slovenskega zdravstvenega sistema na področju porabe in uporabe zdravil.

Farmakoepidemiološke in farmakoeekonomske raziskave se vključujejo v širši kontekst zdravstvene ekonomike in so zaradi tega nacionalnega pomena.

ANG

The results of the proposed research program are important for the Slovenian pharmaceutical industry as well as for the Slovenian health care system, which have to follow the modern regulatory requests (EMA, FDA) for introducing the new technologies and application routes which will assure safe, effective and qualitative drug products and their rational use.

Peptides and protein drugs are connected with high specificity, potency and effectiveness in small doses which will have a great impact on the human therapy in the near future. However, their use in the clinical praxis is more or less limited because of the unacceptable biopharmaceutical properties. These properties are a consequence of large molecular weight, hydrophilicity, complex and labile structure and reduce the use of already approved drugs to the parenteral route. This therapy is dealing with frequent dosing, additionally systemic adverse/toxic effect, lower patient compliance and higher costs. All these shortcomings are the driving forces for the pharmaceutical research regarding the development of new drug delivery systems, especially nanosystems. Slovenian pharmaceutical industry is able, due to its high technological level, to implement knowledge developed in this program into the pharmaceutical products with a very high added value.

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

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

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

## 10. Zaključena mentorstva članov programske skupine pri vzgoji kadrov v obdobju 1.1.2009-31.12.2013<sup>11</sup>

### 10.1. Diplome<sup>12</sup>

vrsta usposabljanja	število diplom
bolonjski program - I. stopnja	4
bolonjski program - II. stopnja	36
univerzitetni (stari) program	267

### 10.2. Magisterij znanosti in doktorat znanosti<sup>13</sup>

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	MR	
0	Katja Saksida Vuk	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Mojca Žitko Krhin	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Mateja Cvirn Novak	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	



0	Tanja Cesar	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Venceslava Bavčar	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
30292	Mateja Grošelj	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Tanja Drnovšek	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Akeš Dimnik	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Irena Bobnar	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Tatjana Kogovšek Vidma	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Urška Škof	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Špela Molnar	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
24513	Barbara Guštin	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
25771	Andrej Ferlan	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
32104	Peter Nadrah	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
32039	Romana Rošic	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
33368	Uroš Klančar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
32037	Zoran Lavrič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
36059	Marija Bošković Ribarski	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
30818	Eva Kralj	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
30614	Sebastjan Reven	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Dragana Lakić	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Sabina Devjak Novak	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
35163	Petra Petelin	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Simon Kukec	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Maja Šantl	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
30850	Uroš Maver	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
31615	Borut Kovačič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Miha Vivoda	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
29887	Mirjam Gosenca	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
28860	Karmen Teskač Plajnšek	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
30851	Tina Ukmar Godec	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Maja Florjanič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
31564	Matevž Luštrik	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
28446	Ilija Ilić	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
28649	Darko Uršič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
34670	Biljana Janković	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
0	Vinko Zupančič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	
27665	Matej Pavli	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
26226	Alenka Zvonar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
26494	Andrej Dolenc	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
25492	Katja Berginc				

		<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
25488	Branka Rozman	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
25489	Marko Obradović	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
0	Klemen Rojnik	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	

Legenda:

**Mag.** - Znanstveni magisterij**Dr.** - Doktorat znanosti**MR** - mladi raziskovalec**11. Pretok mladih raziskovalcev – zaposlitev po zaključenem usposabljanju<sup>14</sup>**

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Mag.	Dr.	Zaposlitev	
32104	Peter Nadrah	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo	
32039	Romana Rošic	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	B - Družbene dejavnosti	
32037	Zoran Lavrič	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
30818	Eva Kralj	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
30850	Uroš Maver	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
31564	Matevž Luštrik	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo	
28446	Ilija Ilić	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
27665	Matej Pavli	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo	
26226	Alenka Zvonar	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	A - raziskovalni zavodi	
26494	Andrej Dolenc	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo	
25492	Katja Berginc	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo	
25488	Branka Rozman	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	C - Gospodarstvo	
25489	Marko Obradović	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	E - Tujina	

Legenda zaposlitev:

**A** - visokošolski in javni raziskovalni zavodi**B** - gospodarstvo**C** - javna uprava**D** - družbene dejavnosti**E** - tujina**F** - drugo**12. Vključenost raziskovalcev iz podjetij in gostovanje raziskovalcev, podoktorandov ter študentov iz tujine, daljše od enega meseca, v obdobju 1.1.2009-31.12.2013**

Šifra raziskovalca	Ime in priimek	Sodelovanje v programski skupini	Število mesecev	
0	Darij Grizić (BIH)	C - študent - doktorand	1	
0	Lali Lomadze (Gruzija)	C - študent - doktorand	3	

0	Anne Boisgard (F)	C - študent - doktorand	3	
0	Nicolas Aesterier (F)	C - študent - doktorand	2	
0	Margarita Freitas (F)	C - študent - doktorand	3	
0	Julia Hurler (N)	C - študent - doktorand	4	

Legenda sodelovanja v programski skupini:

- A** - raziskovalec/strokovnjak iz podjetja
- B** - uveljavljeni raziskovalec iz tujine
- C** - študent - doktorand iz tujine
- D** - poddoktorand iz tujine

**13. Vključevanje v raziskovalne programe Evropske unije in v druge mednarodne raziskovalne in razvojne programe ter drugo mednarodno sodelovanje v obdobju 1.1.2009-31.12.2013 z vsebinsko obrazložitvijo porabe dodeljenih sredstev iz naslova dodatnega letnega sofinanciranja mednarodnega sodelovanja na podlagi pozivov za EU vpetost.**<sup>15</sup>

SLO

NANOPHOTO Targeted Nanosystems for Improving Photodynamic Therapy and Diagnosis of Cancer, Integrirani evropski projekt 7. okvirnega programa, 2008-2011 št. HEALTH-F2-2008-201031, Task 1.4: Preparation of mTHPC loaded PLGA nanoparticles

*P. Kocbek*

CONPHIRMER Counterfeit of Pharmaceutical Interception Using Radiofrequency Methods in Realtime, Integrirani evropski projekt 7. Okvirnega programa, 2011-2014, št. GAN: 261670

*S. Srčič*

COST Action D43 – Colloid and interface chemistry for nanotechnology, 2007-2013

*M. Gašperlin*

European IP-Galenos Course : Skin barrier function, Workshop Lyon, Francija, 2009, 2010, 2011, 2012

*M. Gašperlin, J. Kristl*

Evropsko podiplomsko izobraževanje iz radiofarmacije (PERC), modul 1: Farmacija, 2003, 2004, 2006, 2008, 2009, 2011, 2013

*Večina učiteljev članov raziskovalnega programa*

Bilateralni projekt Slovenija – Norveška, Characterization of curcumin delivery system with regard to its absorption properties, BI-NO/11-12-016

*A. Kristl*

Bilateralni projekt Slovenija – Madžarska, Development of Modern Solid Drug Delivery Systems), BI-HU/ 17/2009

*S. Srčič*

Bilateralni projekt Slovenija – Poljska, Novel approaches in the development of disperisible and orodispersibel systems, BI-PL/1011015

*S. Srčič*

Bilateralni projekt Slovenija - Danska, Study of APIs polymorphysm and amorphysm with Inverse Gas Chromatography and 14N Nuclear Quadrupole Resonance, BI-DK/1011012  
*S. Srčič*

Bilateralni projekt Slovenija - Finska, Modifikacija fizikalnokemijskih lastnosti delcev z drobljenjem in proučevanje teh sprememb na procesu tabletiranja ter mehanske karakteristike tablet, BI-FI/1213016  
*S. Srčič*

Bilateralni projekt Slovenija - Rusija, Razvoj kompozitov nekaterih farmakološko učinkovitih substanc in njihova analiza, BI-RU/1213038  
*S. Srčič*

Bilateralni projekt Slovenija - BiH, Oblikovanje tablet s pulznim sproščanjem v vodi težko topne učinkovine, BI-BA/ 1213013  
*O. Planinšek*

Bilateralni projekt Slovenija - Finska: Priprava in karakterizacija poroznih mikro in nano delcev na osnovi silicija ter vrednotenje njihovega vpliva na absorpcijo učinkovin, BI-FI/1213006  
*A. Kristl.*

Bilateralni projekt Slovenija - Srbija: Novi mikrometerski dostavni sistemi za nadzorovano sproščanje, BI-SR/1011037  
*M. Gašperlin*

Projekt TEMPUS, Postgraduate Qualification in Pharmacy: The Way Forward, 2010-2013, Projekt je namenjen koncipiranju podiplomskih študije na področju farmacije na univerzah v Srbiji, koordinator je Fakulteta za farmacijo, Univerza v Beogradu  
*S. Srčič*

**14. Vključenost v projekte za uporabnike, ki v so obdobju trajanja raziskovalnega programa (1. 1. 2009 – 31. 12. 2013), potekali izven financiranja ARRS<sup>16</sup>**

*SLO*

1. Krka IV/103-106259/2007 - Storitve na področju analiz in raziskav zdravil, po sprotnih naročilih  
*Odon Planinšek*

2. Lek – Razvoj peroralne formulacije izbrane učinkovine  
*Julijana Kristl*

3. Lek 33/2010 - Razvoj in optimizacija postopkov za izdelavo nanodelcev v farmacevtski industriji  
*Pegi Ahlin Grabnar*

4. Krka IV/126-106628/2011 – Tehnološko vrednotenje različnih farmacevtskih oblik  
*Rok Dreu*

5. Lek 7750405923/S83 – Vrednotenje farmacevtskih sistemov  
*Mirjana Gašperlin*
6. Krka IV/128-106628/2012 – Izdelava pelet  
*Rok Dreu*
7. Lek CROS 2012480 - Izdelava in vrednotenje samomikroemulgirajočih sistemov  
*Mirjana Gašperlin*
8. Krka IV/130-106628/2012 - Izdelava pelet in analitsko vrednotenje formulacij. Testi raztapljanja  
*Rok Dreu*
9. Krka IV/127106628/2011 Določanje topnosti in raztapljanja učinkovin  
*Stane Srčič, Marija Bogataj*
10. Lek CROS 2012 – 458 - Validacija modela za določitev permeabilnosti učinkovin v izoliranem debelem črevesju  
*Kristl Albin*
11. Ortopedska bolnišnica Valdoltra 456/112 - Izvedba analiz plazemskih vzorcev z rifampicinom  
*Iztok Grabnar*
12. Krka – 12 FFA01 – Pogodba o izvedbi klinične študije  
*Tomaž Vovk, Mojca Kerec Kos*
13. Krka – 12 FFA02 – Pogodba o izvedbi klinične študije  
*Tomaž Vovk, Mojca Kerec Kos*
14. Krka – 12 FFA03 – Pogodba o izvedbi klinične študije  
*Tomaž Vovk, Mojca Kerec Kos*
15. Krka IV/124-106616,106654/2011 Analize sproščanja in permeabilnosti ter razvoj analiznih metod  
*Albin Kristl, Marija Bogataj, Robert Roškar*
16. Abott – FEKO EDU Abbott 2012 – Tečaj Farmakoekonomike  
*Mitja Kos*
17. Clinres Farmacija – STAT JOGURT 2012 – Statistično vrednotenje učinka jogurta  
*Mitja Kos*
18. Eli Lilly – FEKO EDU 2011 03 – Izobraževanje na področju farmakoekonomike  
*Mitja Kos*
19. Grunenthal – FEPI OPIOIDI 2012 – Pregled uporabe opioidnih analgetikov  
*Mitja Kos*
20. Servier Pharma – FEKO 2012 – Recenzija farmakoekonomske raziskave

*Mitja Kos*

21. Astrazeneca – RFU 2011 – Raziskava finančnih učinkov izbranega zdravila

*Mitja Kos*

22. Polpharma S.A. - Agreement for the cooperation,

*Stane Srčič*

23. Lek 2009/25

*Pegi Ahlin Grabnar*

24. Lek 2009/20

*Mirjana Gašperlin*

25. Brinox d.o.o., R/4

*Stane Srčič*

26. Lenis d.o.o., Pogodba z dne 4.5.2010,

*Stane Srčič*

27. Krka IV/21628/2010

*Saša Baumgartner*

28. Krka IV/108106618/2008

*Albin Kristl*

29. Lek 2009/18 in 17/2010

*Marija Bogataj*

30. Lek – 2010/21

*Iztok Grabnar*

**15. Ocena tehnološke zrelosti rezultatov programa in možnosti za njihovo implementacijo v praksi (točka ni namenjena raziskovalnim programom s področij humanističnih ved)**<sup>17</sup>

SLO

Povezovalni element programa so dostavni sistemi za vnos zdravilnih učinkovin, ki jih proučujemo iz različnih vidikov in na različnih nivojih: načrtovanje, izdelava in vrednotenje. Izhajamo iz dejstva, da učinkovina, ki je biološko (farmakološko) aktivna snov, še ni zdravilo, saj jo je potrebno vgraditi v dostavni sistem, ki zagotavlja primeren način dajanja (vnosa) z namenom, da dosežemo ustrezne terapijske izide (klinične, humanistične in ekonomske). Za doseg tega cilja je potrebno razvijati zelo različna znanja: kemijska, fizikalno-kemijska, tehnološka, biofarmaceutvska, farmakokinetična, farmakodinamična, farmakoepidemiološka, farmakoekonomska (za ugotavljanje stroškov pri uporabi zdravil) in specifična družboslovna (za ugotavljanje kvalitete življenja bolnikov). Kot osnovo za raziskave razvijamo in uporabljamo eksperimentalne modele rastoče kompleksnosti (od subcelularnih elementov do intaktne živali in človeka), na vseh nivojih pa kot metodologijo uporabljamo tudi modeliranje in simulacijo z namenom zmanjšanja obsega eksperimentiranja na kompleksnih tehnoloških in bioloških sistemih.

Na ta način pridemo hitreje do rezultatov, stroški raziskav so manjši, izognemo pa se tudi tistim raziskavam na živalih in ljudeh, ki bi lahko bile etično vprašljive.

Jedro raziskovalcev programa predstavljajo učitelji in asistenti zaposleni na Fakulteti za farmacijo, v programsko skupino pa so vključeni tudi zunanji člani dr. F. Vrečer (zaposlen v Krki) ter dr. J. Kerč, dr. B. Janković in dr. K. Berginc (zaposleni v Leku). Vsi sodelujoči imajo habilitacije in so vključeni v dodiplomske in podiplomske univerzitetne programe, s čimer je zagotovljen dvosmerni pretok informacij in znanja iz raziskovalne sfere v pedagoško in obratno. Zelo pomemben element v skupini predstavljajo mladi raziskovalci, zaposleni na fakulteti in v farmacevtski industriji, s čimer zagotavljamo tudi tesnejše sodelovanje med univerzo in gospodarstvom. Večina od fakultetnih mladih raziskovalcev se po opravljenem doktoratu tudi zaposli v farmacevtski industriji, industrijski mladi raziskovalci pa takoj po doktoratu praviloma prevzemajo odgovorne naloge v raziskavah in razvoju novih zdravil. Primerjalna prednost programa je prav v obsegu in kakovosti sodelovanja z domačo in tujo farmacevtsko industrijo, pri čemer je večina projektov naravnana raziskovalno-razvojno, nekateri projekti pa so neposredno vključeni v razvoj novih dostavnih sistemov in morajo zato dati rezultate v okviru časovnice, ki jo postavi naročnik.

Tehnološka zrelost programa se kaže skozi pomemben prispevek k odkrivanju, razvoju in uporabi zdravil, kar je pomembno tako za slovensko farmacevtsko industrijo kot tudi za slovensko zdravstvo. Z rezultati dela raziskovalnega programa farmacevtska industrija povečuje dodano vrednost svojim izdelkom in s tem postaja bolj prepoznavna in bolj konkurenčna v mednarodnem okolju, v zdravstvu pa se z novimi zdravili oz. novimi dostavnimi sistemi zdravil dosegajo boljši klinični, humanistični in ekonomski izidi.

**16. Ocenite, ali bi doseženi rezultati v okviru programa lahko vodili do ustanovitve spin-off podjetja, kolikšen finančni vložek bi zahteval ta korak ter kakšno infrastrukturo in opremo bi potrebovali**

možnost ustanovitve spin-off podjetja	<input checked="" type="radio"/> DA <input type="radio"/> NE
potrebni finančni vložek	1.000.000 EUR
ocena potrebne infrastrukture in opreme <sup>18</sup>	Oprema za določanje sproščanja in permeabilnosti ter bioanalitiko učinkovin. Oprema za razvoj tehnologij za oblaganje delcev. Osnova za ustanovitev spin-off podjetja so inovacije, povezane s patenti, ki so bili pridobljeni v okviru raziskovalnega programa.

**17. Izjemni dosežek v 2013<sup>19</sup>**

**17.1. Izjemni znanstveni dosežek**

Klein S, Garbacz G, Pišlar M, Locatelli I, Liu C, Weitschies W, Werner S, Mrhar A, Bogataj M. The role of individual gastric emptying of pellets in the prediction of diclofenac in vivo dissolution. J Control Rel 2013; 166 (3), 286-293

Namen študije je bil napoved individualnih in vivo profilov sproščanja po aplikaciji diklofenaka vgrajenega v farmacevtsko obliko s podaljšanim sproščanjem na tešče. Najprej smo določili profile sproščanja diklofenaka in vitro sistemih z uporabo različnih medijev in različnih časov zadrževanja v želodčnem mediju. V nadaljevanju smo s pomočjo matematičnega modela izračunali individualne in vivo profile sproščanja, pri čemer smo upoštevali in vitro profile sproščanja in individualne profile praznjenja želodca. Primerjava individualnih in vivo profilov sproščanja in individualnih absorpcijskih profilov je pokazala visoko stopnjo podobnosti in tako potrdila ustreznost pristopa z uporabo različnih časov v kislem mediju pri testiranju in vitro sproščanja.

## 17.2. Izjemni družbeno-ekonomski dosežek

Pavli M, Dreu R, Baumgartner S, Planinšek O, Pišek R, Vrečer F, Vrbinc M. Quetiapine composition : EP 2262486 B1. Munich: The European Patent Office, 02.01.2013

Z namenom razvoja generičnega zdravila, ki vsebuje antipsihotično učinkovino kvetiapin, smo razvili inovativno formulacijo z nadzorovanim sproščanjem učinkovine. V Evropskem patentu smo raziskovalci Fakultete za farmacijo in Tovarne zdravil Krka d.d., Novo mesto izdelali tablete s podaljšanim časom sproščanja kvetiapina. Ključna sestavina izdelanih tablet so polimeri, ki z erozijo in difuzijo omogočajo nadzorovano sproščanje učinkovine: karagenani (naravni anionski polisaharidi, ki jih pridobivamo z ekstrakcijo iz nekaterih vrst rdečih alg), celulozni acetat ftalat, kopolimer metakrilne kisline, celulozni acetat sukcinat, polivinil acetat ftalat ter hidroksipropilmetil celulozni ftalat. Razvita formulacija zagotavlja ustrezen nadzor sproščanja kvetiapina iz tablet, katerih ogrodje tvori pretežno negelirajoči polimeri.

## 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 in obdelavo teh podatkov za evidence ARRS
- so vsi podatki v obrazcu v elektronski obliki identični podatkom v obrazcu v papirnati obliki
- so z vsebino poročila seznanjeni in se strinjajo vsi izvajalci raziskovalnega programa

### Podpisi:

*zastopnik oz. pooblaščen oseba JRO  
in/ali RO s koncesijo:*

in

*vodja raziskovalnega programa:*

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za  
farmacijo

Aleš Mrhar

### ŽIG

Kraj in datum: 

Ljubljana	14.4.2014
-----------	-----------

### Oznaka prijave: ARRS-RPROG-ZP-2014/30

<sup>1</sup> Napišite povzetek raziskovalnega programa v slovenskem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11) in angleškem jeziku (največ 3.000 znakov vključno s presledki – približno pol strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>2</sup> Napišite kratko vsebinsko poročilo, v katerem predstavite raziskovalno hipotezo in opis raziskovanja. Navedite ključne ugotovitve, znanstvena spoznanja, rezultate in učinke raziskovalnega programa in njihovo uporabo ter sodelovanje s tujimi partnerji. Največ 12.000 znakov vključno s presledki (približno dve strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

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

<sup>4</sup> V primeru bistvenih odstopanj in sprememb od predvidenega programa dela raziskovalnega programa, kot je bil zapisan v predlogu raziskovalnega programa oziroma v primeru sprememb, povečanja ali zmanjšanja sestave programske skupine v zadnjem letu izvajanja raziskovalnega programa, napišite obrazložitev. V primeru, da sprememb ni bilo, to navedite. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>5</sup> Navedite znanstvene dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru tega programa. Raziskovalni dosežek iz obdobja izvajanja programa (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](#)



<sup>6</sup> Navedite družbeno-ekonomske dosežke (največ pet), ki so nastali v okviru tega programa. Družbeno-ekonomski dosežek iz obdobja izvajanja programa (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 programa ... - v obeh primerih ni COBISS ID). [Nazaj](#)

<sup>7</sup> Navedite rezultate raziskovalnega programa iz obdobja izvajanja programa (do oddaje zaključnega poročila) 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 (približno 1/3 strani, velikost pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>8</sup> Pomen raziskovalnih rezultatov za razvoj znanosti in za razvoj Slovenije bo objavljen na spletni strani: <http://sicris.izum.si/> za posamezen program, ki je predmet poročanja. [Nazaj](#)

<sup>9</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

<sup>10</sup> Največ 4.000 znakov vključno s presledki. [Nazaj](#)

<sup>11</sup> Upoštevajo se le tiste diplome, magisteriji znanosti in doktorati znanosti (zaključene/i v obdobju 1. 1. 2009 – 31. 12. 2013), pri katerih so kot mentorji sodelovali člani programske skupine. [Nazaj](#)

<sup>12</sup> Vpišite število opravljenih diplom v času trajanja raziskovalnega programa glede na vrsto usposabljanja. [Nazaj](#)

<sup>13</sup> Vpišite šifro raziskovalca in/ali ime in priimek osebe, ki je v času trajanja raziskovalnega programa pridobila naziv magister znanosti in/ali doktor znanosti ter označite doseženo izobrazbo. V primeru, da se je oseba usposabljala po programu Mladi raziskovalci, označite MR. [Nazaj](#)

<sup>14</sup> Za mlade raziskovalce, ki ste jih navedli v tabeli 11.2. točke (usposabljanje so uspešno zaključili v obdobju od 1. 1. 2009 do 31. 12. 2013), ustrezno označite, kje so se zaposlili po zaključenem usposabljanju. [Nazaj](#)

<sup>15</sup> Navedite naslove projektov in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Točko izpolnijo tudi izvajalci raziskovalnega programa, prejemniki sredstev iz naslova dodatnega letnega sofinanciranja raziskovalnega programa zaradi mednarodnega sodelovanja (sodelovanja v projektih okvirnih programov Evropske unije). Izvajalec, ki je na podlagi pogodbe prejel sredstva iz navedenega naslova, vsebinsko opiše porabo prejetih sredstev za financiranje stroškov blaga in storitev ter amortizacije, nastalih pri izvajanju tega raziskovalnega programa. V primeru, da so bili v okviru raziskovalnega programa prejemniki sredstev različni izvajalci, vsak pripravi vsebinsko poročilo za svoj delež pogodbenih sredstev. Vodja raziskovalnega programa poskrbi, da je vsebinsko poročilo, ločeno za vsakega izvajalca, vključeno v navedeno točko poročila. Največ 6.000 znakov vključno s presledki (približno ena stran, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>16</sup> Navedite naslove projektov, ki ne sodijo v okvir financiranja ARRS (npr: industrijski projekti, projekti za druge naročnike, državno upravo, občine idr.) in ime člana programske skupine, ki je bil vodja/koordinator navedenega projekta. Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

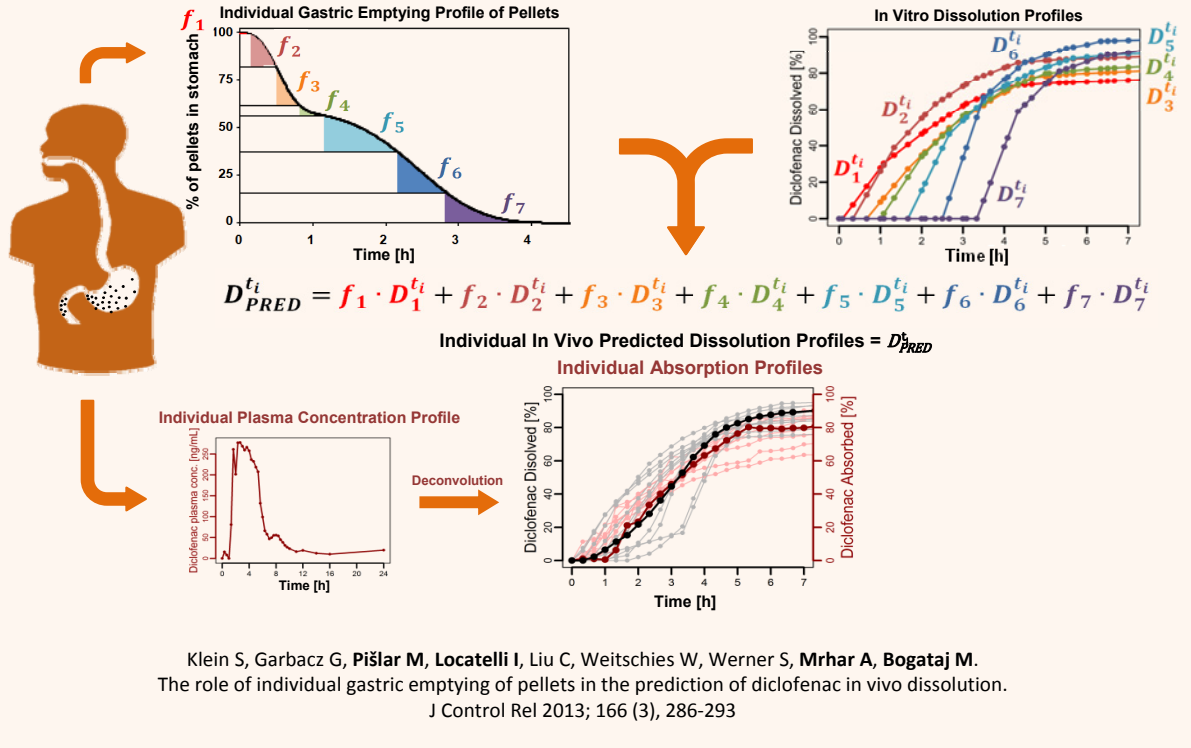
<sup>17</sup> Opišite možnosti za uporabo rezultatov v praksi. Opišite izdelke oziroma tehnologijo in potencialne trge oziroma tržne niše, v katere sodijo. Ocenite dodano vrednost izdelkov, katerih osnova je znanje, razvito v okviru programa oziroma dodano vrednost na zaposlenega, če jo je mogoče oceniti (npr. v primerih, ko je rezultat tega raziskovalnega tehnologij oziroma izdelkov). Največ 3.000 znakov vključno s presledki (približno pol strani, velikosti pisave 11). [Nazaj](#)

<sup>18</sup> Največ 1.000 znakov vključno s presledki (približno 1/6 strani, velikost pisave 11) [Nazaj](#)

<sup>19</sup> Navedite en izjemni znanstveni dosežek in/ali en izjemni družbeno-ekonomski dosežek raziskovalnega programa v letu 2013 (največ 1000 znakov, vključno s presledki, velikost pisave 11). 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-RPROG-ZP/2014 v1.00a  
00-8B-02-83-A5-A8-9A-0A-BC-99-DA-DF-BC-CD-47-21-18-5D-40-B5

## **Priloga 1**



## **Priloga 2**

PAVLI Matej, DREU Rok, BAUMGARTNER Saša, PLANINŠEK Odon, PIŠEK Robert, VREČER Franc, VRBINC Miha. Quetiapine composition : EP 2262486 B1.  
Munich: The European Patent Office, 02.01.2013

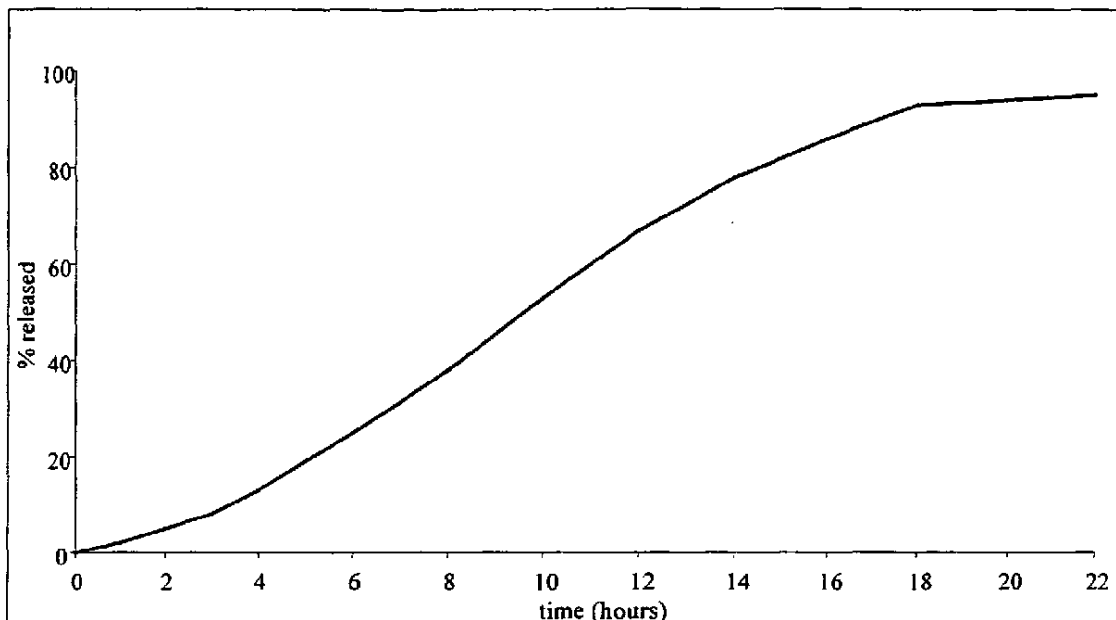


Fig.: Dissolution profile of quetiapine from tablets Carrageenan Lambda performed using USP apparatus 1, baskets at 100 rpm in 900 ml of phosphate buffer pH 6.8

Z namenom razvoja generičnega zdravila, ki vsebuje antipsihotično učinkovino kvetiapin, smo razvili inovativno formulacijo z nadzorovanim sproščanjem učinkovine. Zaradi široke patentne zaščite različnih formulacij, ki vsebujejo tržno zanimive učinkovine, je iskanje rešitev za razvoj generičnega zdravila zahtevna naloga. V Evropskem patentu EP2262486 B1, ki je bil podeljen 2.1.2013, smo raziskovalci Fakultete za farmacijo in Tovarne zdravil Krka d.d., Novo mesto izdelali tablete s podaljšanim časom sproščanja kvetiapina. Ključna sestavina izdelanih tablet je polimer, ki z erozijo in difuzijo omogoča nadzorovano sproščanje učinkovine. Polimeri, ki smo jih uporabili za nadzor sproščanja, so: karagenani (naravni anionski polisaharidi, ki jih pridobivamo z ekstrakcijo iz nekaterih vrst rdečih alg), celulozni acetat ftalat, kopolimer metakrilne kisline, celulozni acetat sukcinat, polivinil acetat ftalat ter hidroksipropilmetil celulozni ftalat. Slednji so spojine, ki jih uporabljamo za gastrozistentno zaščito farmacevtskih oblik, značilnost vseh pa je, da v vodi ne tvorijo gela. Na ta način smo izdelali inovativno formulacijo zdravila, ki omogoča ustrezen nadzor sproščanja kvetiapina iz tablet, katerih ogrodje tvori pretežno negelirajoč polimer.