

|                                  |        |
|----------------------------------|--------|
| Univerzita Karlova               | 16891  |
| Vytvořeno: 16.08.2021 v 13:31:51 | Odbor  |
| Čj.: UKLFHK/366991/2021          | SPRO   |
| Č.dop.:                          | Zprac. |
| Listů: 6 Příloh: 5               |        |
| Druh: písemné                    |        |



## S M L O U V A

### Fakultní nemocnice Hradec Králové

se sídlem: Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové – Nový Hradec Králové  
IČ: 00179906, DIČ: CZ00179906  
zastoupená: prof. MUDr. Vladimírem Paličkou, CSc., dr. h. c., ředitelem  
dále jen „Fakultní nemocnice“

1909.

a

### Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

se sídlem Akademia Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové  
IČ: 00216208  
DIČ: CZ00216208  
Zastoupená: prof. PharmDr. Tomášem Šimůnkem, Ph.D., děkanem  
dále jen „spoluřešitel č. 1“

### Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové

se sídlem Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové  
IČ: 00216208  
DIČ: CZ00216208  
Zastoupená: prof. MUDr. Jiřím Mandákem, Ph.D., děkanem  
dále jen „spoluřešitel č. 2“

(společně dále jen „smluvní strany“)

uzavírají na základě ustanovení § 1746 odst. 2 zákona č. 89/2012 Sb., občanského zákoníku, v platném znění

### smlouvu o spolupráci při řešení projektu výzkumu a vývoje:

#### Článek I Účel smlouvy

Účelem této smlouvy je vytvoření podmínek pro spolupráci FN HK, Spoluřešitele č. 1 a Spoluřešitele č. 2 při realizaci projektu výzkumu a vývoje „Impregnace alogenní kosti antibiotiky pro léčbu infekcí kloubních náhrad, studie in vitro“ (dále jen „projekt“).

#### Článek II Předmět smlouvy

Předmětem této smlouvy je úprava závazků smluvních stran k zajištění spolupráce při realizaci projektu, v jehož rámci budou smluvní strany realizovat výzkum v oblasti nosičů antibiotik k léčbě kostních defektů a snížení rizika reinfekce při implantacích kloubních náhrad, s cílem vybrat jako

nosič antibiotik vhodný typ alogenní kosti. Očekávané výsledky projektu budou publikovány v časopise s impact factorem a rovněž bude zváženo podání společného grantu.

### **Článek III**

#### **Doba realizace projektu**

Projekt bude realizován v období od 1.2.2021 do 31.12.2021; v tomto období smluvní strany provedou výkony uvedené v čl. IV.

### **Článek IV**

#### **Plánované výkony smluvních stran**

1. Fakultní nemocnice provede následující výkony:
  - a. příprava kostních štěpů
  - b. Impregnace vzorků
  - c. měření hladiny antibiotik
2. Spoluřešitel č. 1 provede následující výkony:
  - a. příprava kopolymeru PLGA s antibiotiky
3. Spoluřešitel č. 2 provede následující výkony:
  - a. hodnocení viability a proliferace mezenchymálních kmenových buněk v přítomnosti jednotlivých nosičů antibiotik

### **Článek V**

#### **Náklady na realizaci projektu a jejich úhrada**

1. FN HK zajistí nákup spotřebního materiálu a úhradu služeb dle rozpočtu projektu schváleného Komisí pro vědu a výzkum FN HK, který je Přílohou č. 1 této smlouvy.

### **Článek VI**

#### **Povinnosti smluvních stran**

1. Smluvní strany vzaly na vědomí, že za účelem naplnění spolupráce dle potřeby obdrží jedna smluvní strana od ostatních smluvních stran informace, a to v ústní či písemné podobě, či ve formě zachycené jinými technickými prostředky, resp. ve formě výrobku či jeho návrhu (prototypu apod.).
2. Pokud budou tyto považovány za informace důvěrného charakteru, bude tato skutečnost stranami písemně vzájemně při jejich předání potvrzena. Tyto informace nemohou být bez písemného souhlasu smluvních stran předávány a využívány třetí stranou.
3. Smluvní strany se zavazují chránit tyto důvěrné informace (dále též „Informace“), zejména se zavazují zachovávat důvěrnost poskytnutých Informací a nezneužít tyto ve svůj prospěch nebo ve prospěch jiné osoby; použít tyto pouze pro účel, pro něž budou poskytnuty, nepřístupnit bez předchozího písemného souhlasu poskytující smluvní strany tyto Informace třetí osobě.

4. Závazek ochrany důvěrných Informací se nevztahuje na Informace, které smluvní strana získala z veřejně dostupného zdroje (nebo od třetí osoby), a při jejich získání nedošlo k protiprávnímu jednání smluvní strany (nebo této třetí osoby); nebo byly uveřejněny a staly se všeobecně přístupnými veřejnosti bez porušení této smlouvy smluvní stranou; nebo v době zpřístupnění smluvní straně byly této smluvní straně známy bez omezení, což tato smluvní strana může doložit, a při jejich získání nedošlo k protiprávnímu jednání smluvní strany; nebo byly z takové ochrany vyloučeny s předchozím písemným souhlasem Informaci poskytující smluvní strany; nebo je nutné je zpřístupnit podle zákona, soudního či obdobného rozhodnutí.
5. Smluvní strany se zavazují při realizaci projektu postupovat co nejúčelněji, organizovat práce tak, aby bylo dosaženo cílů projektu, a to v plánované době, a na požádání informovat smluvní strany o stavu prací na projektu.

## **Článek VII**

### **Práva k výsledkům projektu a jejich využití**

1. Pokud bude výsledek vytvořený při plnění této smlouvy společnou tvůrčí prací zaměstnanců dvou nebo všech smluvních stran na úrovni vynálezu dle zákona č. 527/1990 Sb., o vynálezech a zlepšovacích návrzích, v platném znění, nebo technického řešení dle zákona č. 478/1992 Sb., o užitných vzorech, v platném znění, stanou se příslušné smluvní strany spoludržiteli práv k tomuto vynálezu nebo technickému řešení.
2. Vytvořil-li původce vynález nebo technické řešení ke splnění úkolu z pracovního poměru k zaměstnavateli, přechází právo na patent nebo užitný vzor na zaměstnavatele. Právo na původcovství tím není dotčeno.
3. Smluvní strany se zavazují zajistit, aby původci vynálezu nebo technického řešení, které vytvoří ke splnění úkolu z pracovního poměru k zaměstnavateli při plnění této smlouvy, písemně vyrozuměli svého zaměstnavatele o jeho vytvoření a zároveň zaměstnavateli předali podklady potřebné k jeho posouzení, a to bez zbytečného odkladu, tak aby byla zajištěna dostatečná ochrana duševního vlastnictví.
4. Jakákoli smluvní strana je v případě vytvoření vynálezu nebo technického řešení při plnění této smlouvy povinna tuto skutečnost písemně oznámit zbývajícím smluvním stranám, a to před podáním přihlášky vynálezu nebo užitného vzoru. Smluvní strany se zavazují zachovávat mlčenlivost o sděleném obsahu vynálezu nebo technického řešení.
5. Smluvní strany se zavazují po uplatnění práva na společný patent nebo užitný vzor uzavřít smlouvu o spoluvlastnictví práv k vynálezu nebo technickému řešení, v níž zejména upraví výši svých spoluvlastnických podílů k vynálezu nebo technickému řešení, dále postup při zpracování a podání přihlášky vynálezu nebo užitného vzoru a také výši podílů na úhradě nákladů a přínosech z využití vynálezu nebo technického řešení. Smluvní strany se dohodly, že při stanovení majetkového podílu k vynálezu nebo technickému řešení budou vycházet z podílu jejich zaměstnanců na tvůrčí práci při vytvoření vynálezu nebo technického řešení.
6. Pokud bude vynález nebo technické řešení vytvořené vlastní tvůrčí prací zaměstnanců pouze jedné ze smluvních stran, bude majitelem práv k tomuto vynálezu nebo technickému řešení pouze ta smluvní strana, jejíž zaměstnanci budou původci tohoto vynálezu nebo technického řešení.
7. Jednotlivé druhy výsledků budou vykazovány v souladu s vládou schválenou Metodikou hodnocení výzkumných organizací a programů účelové podpory výzkumu, vývoje a inovací („M17+“)
8. Výše uvedená pravidla se přiměřeně použijí i na práva autorská k jinému duševnímu vlastnictví, vzniklému při spolupráci dle této smlouvy. Publikovat výsledky projektu lze jen po předchozí písemné dohodě všech smluvních stran.

9. Případný hmotný majetek, který smluvní strana vytvoří či získá při společné spolupráci dle této smlouvy, resp. zejména následných dle ní uzavřených smluv (zkušební zařízení, měřicí přístroje, výrobní zařízení apod.), a který pořídí z vlastních finančních prostředků, bude ve vlastnictví příslušné smluvní strany. Pokud se na pořízení nebo vytvoření tohoto majetku budou finančně podílet smluvní strany společně, budou spoluvlastníky v poměru stanoveném v písemné dohodě.

## **Článek VIII**

### **Odborní řešitelé projektu**

Na realizaci projektu se budou za smluvní strany podílet odborní řešitelé takto:

a) za Spoluřešitele č. 1 – [REDACTED]

b) za Spoluřešitele č. 2 – [REDACTED]

c) za Fakultní nemocnici [REDACTED]

## **Článek IX**

### **Ostatní ujednání**

1. Předmět řešení projektu podléhá obchodnímu tajemství.
2. Smluvní strany se zavazují, že budou postupovat v souladu s oprávněnými zájmy všech smluvních stran, a že uskuteční veškeré činnosti, výkony a právní úkony, které se ukáží být nezbytné pro naplnění této smlouvy. Závazek součinnosti smluvních stran se vztahuje pouze na takové úkony, které přispějí či mají přispět k dosažení účelu této smlouvy. Zároveň smluvní strany prohlašují, že jim na jejich straně není známa skutečnost bránící naplnění této smlouvy.
3. Jestliže se smluvní strany dostanou do sporu, zavazují se, že budou přístupné k dalšímu jednání a možnosti vyřešení sporu dohodou. Jestliže dohoda nebude možná, rozhodne na návrh kterékoliv smluvní strany příslušný soud.
4. V případě, že určité ustanovení smlouvy je neplatné, tato dílčí neplatnost nemá vliv na platnost ostatních ustanovení smlouvy a smlouva zůstává nadále platnou.
5. Pro komunikaci a doručování dokumentů, nejsou-li zákonem vyžadovány v listinné podobě anebo stanoví-li tak tato smlouva, je možno užívat i elektronickou poštu s potvrzením o doručení (e-mail s doručenkou) na tyto e-mailové kontakty:
  - a) e-mail Fakultní nemocnice [REDACTED]
  - b) e-mail Spoluřešitele č. 1 [REDACTED]
  - c) e-mail spoluřešitele č. 2 [REDACTED]
6. Tato smlouva se uzavírá na dobu určitou, a to na dobu realizace projektu dle čl. III smlouvy, nevyplyvá-li z charakteru závazku doba jiná.
7. Tato smlouva se vyhotovuje v šesti stejnopisech, každý s platností originálu, přičemž každá smluvní strana obdrží po dvou z nich.
8. Veškeré změny a doplňky této smlouvy mohou být prováděny pouze formou písemných a očíslovaných dodatků, podepsaných všemi smluvními stranami.
9. Tato smlouva nabývá platnosti a účinnosti dnem jejího podpisu všemi smluvními stranami.

8. Smluvní strany prohlašují, že tuto smlouvu přečetly, že byla uzavřena po vzájemném projednání podle jejich pravé a svobodné vůle, určitě, vážně a srozumitelně, nikoliv v tísní za nápadně nevýhodných podmínek, a na důkaz svého souhlasu s jejím obsahem pod ní připojují své podpisy.

**Fakultní nemocnice Hradec Králové**  
Za FN HK: ředitelství  
V Hradci Králové dne Sokolská 581

.....  
prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr. h. c.  
ředitel  
Fakultní nemocnice Hradec Králové

23. 09. 2021

Za spoluřešitele č. 2:  
V Hradci Králové dne:

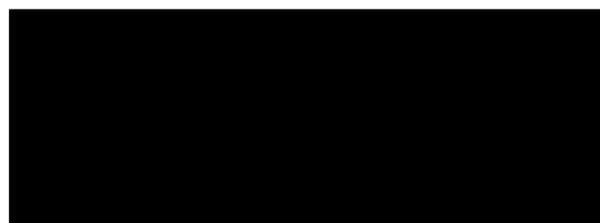
.....  
prof. MUDr. Jiří Mandlák, Ph.D.  
děkan  
Univerzita Karlova  
Lékařská fakulta v Hradci Králové

Univerzita Karlova  
Lékařská fakulta v Hradci Králové  
Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové  
IČO: 00216208 DIČ: CZ00216208  
-276-

Za spoluřešitele č. 1:  
V Hradci Králové dne

.....  
prof. PharmDr. Tomáš Šimůnek, Ph.D.  
děkan  
Univerzita Karlova  
Farmaceutická fakulta

UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA  
Akademika Heyrovského 1203  
500 05 Hradec Králové ①  
IČO 00216208 DIČ: CZ00216208



**ROZPOČET PROJEKTU - INTERNÍ GRANTOVÁ SOUTĚŽ FN HK 2021**

|                                                                          |                                                                                                  |                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Název projektu</b>                                                    | Impregnace alogenní kosti antibiotiky pro léčbu infekcí kloubních náhrad, studie <i>in vitro</i> |                                                                                                                                        |
| <b>Hlavní řešitel</b>                                                    | MUDr. Libor Prokeš                                                                               |                                                                                                                                        |
| <b>Druh nákladů</b>                                                      | <b>částka (Kč)</b>                                                                               | <b>popis a zdůvodnění</b><br>(popis požadované položky včetně kalkulace celkové částky a zdůvodnění potřeby)                           |
| <b>Materiálové náklady</b>                                               |                                                                                                  |                                                                                                                                        |
| SZM, léky, chemikálie                                                    |                                                                                                  | antibiotika (vankomycin, gentamicin), fosfátový pufr, růstové faktory pro experiment s mezenchymálními kmenovými buňkami, kostní štěpy |
| další spotřební materiál                                                 |                                                                                                  | 6 reagenčních kitů na měření antibiotik, spotřební materiál - zkumavky, špičky, stříkačky, jehly, pinzety, roušky                      |
| kancelářské potřeby<br>(maximálně 2 000 Kč)                              |                                                                                                  |                                                                                                                                        |
| nutný drobný hmotný majetek<br>(pořizovací cena do 1 000 - 40 000 Kč)*   |                                                                                                  |                                                                                                                                        |
| nutný drobný nehmotný majetek<br>(pořizovací cena do 1 000 - 60 000 Kč)* |                                                                                                  |                                                                                                                                        |
| <b>Celkem materiál</b>                                                   |                                                                                                  |                                                                                                                                        |
| <b>Služby</b>                                                            |                                                                                                  |                                                                                                                                        |
| externí služby                                                           |                                                                                                  | výroba kopolymeru PLGA - materiál pro FaF dle Smlouvy                                                                                  |
| interní služby, vyžádána vyšetření                                       |                                                                                                  | měření hladin antibiotik                                                                                                               |
| servis přístrojů                                                         |                                                                                                  |                                                                                                                                        |
| <b>celkem služby</b>                                                     |                                                                                                  |                                                                                                                                        |
| <b>Cestovné</b>                                                          |                                                                                                  |                                                                                                                                        |
| Cestovné nezbytné pro spolupráci s dalším subjektem                      |                                                                                                  |                                                                                                                                        |
| <b>celkem cestovné</b>                                                   |                                                                                                  |                                                                                                                                        |
| <b>CELKOVÉ NÁKLADY PROJEKTU</b>                                          |                                                                                                  |                                                                                                                                        |
| publikační náklady, překlady, korekce                                    |                                                                                                  |                                                                                                                                        |
| <b>FINANCOVÁNÍ PROJEKTU</b>                                              |                                                                                                  |                                                                                                                                        |
| <b>zdroj financování FN HK</b><br>(interní soutěž FN HK 2021)            |                                                                                                  |                                                                                                                                        |
| <b>zdroj financování JINE</b><br>(spolupracující subjekt)                |                                                                                                  |                                                                                                                                        |

\* v případě možnosti sdílení požadovaného drobného hmotného majetku bude rozpočet projektu optimalizován

# NI GRANTOVÁ SOUTĚŽ FN HK 2021

## HLÁŠKA (textová část)

o podporu na řešení projektů zdravotnického výzkumu a vývoje naplňujících vyhlášený Program na podporu zdravotnického aplikovaného výzkumu na léta 2020 – 2026.

|                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                 |         |       |                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------|-------|------------------------------|
| <b>Poskytovatel podpory</b>                                                                                                                          | Fakultní nemocnice Hradec Králové                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                 |         |       |                              |
| <b>Název projektu</b>                                                                                                                                | Impregnace alogenní kosti antibiotiky pro léčbu infekcí kloubních náhrad, studie <i>in vitro</i>                                                                                                                                                                                   |                                                                 |         |       |                              |
| <b>Prioritní oblast výzkumu</b>                                                                                                                      | Nové operační postupy                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                 |         |       |                              |
| <b>Řešitelský tým</b>                                                                                                                                | jméno                                                                                                                                                                                                                                                                              | pracoviště                                                      | telefon | email | Pracovní kapacita/úvazek v % |
| HI. řešitel (PI)                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ortopedická klinika FN a LF v Hradci Králové                    |         |       | 70 %                         |
| Odborní spolupracovníci ve FN HK (max. 5)                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ústav klinické mikrobiologie FN a LF v Hradci Králové           | x       |       | 10%                          |
|                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Tkáňová ústředna FN v Hradci Králové                            | x       |       | 10%                          |
|                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ústav klinické biochemie a diagnostiky FN a LF v Hradci Králové | x       |       | 10%                          |
|                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                 | x       |       |                              |
|                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                 | x       |       |                              |
| <b>Spolupracující instituce</b>                                                                                                                      | Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové<br>Katedra farmaceutické technologie<br>Akademika Heyrovského 1203/8, 500 05 Hradec Králové                                                                                                                             |                                                                 |         |       |                              |
| <b>Spoluřešitel (Co-PI)</b>                                                                                                                          | Ortopedická klinika FN a LF v Hradci Králové                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                 |         |       |                              |
| <b>Publikační aktivity řešitelského týmu</b><br>(uveďte maximálně 5 nejlepších publikovaných výsledků řešitele za poslední 3 roky, minimálně 2 s IF) |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                 |         |       |                              |
| č.                                                                                                                                                   | Název v souladu s normou ČNS ISO 690 A ČNS ISO 690-2                                                                                                                                                                                                                               |                                                                 |         | IF    |                              |
| 1                                                                                                                                                    | Elution kinetics of vancomycin and gentamicin from carriers and their effects on mesenchymal stem cell proliferation: an in vitro study. BMC Musculoskeletal Disorders, 2017, 18, Art No. 381. ISSN 1471-2474.                                                                     |                                                                 |         | 1,998 |                              |
| 2                                                                                                                                                    | symptomatický močový infekt při antimikrobiální profylaxi krátkodobě zavedených močových katétrů – prospektivní randomizovaná studie u pacientů po implantaci kloubní náhrady. Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Českoslovaca, 2017, 84(5), 368-371. ISSN 0001-5415. |                                                                 |         | 0,645 |                              |

|   |                                                                                                                                                                                                                                                   |       |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 3 | <p>Total knee arthroplasty with tibial tubercle and simultaneous femoral and tibial osteotomies for severe extra-articular deformity: a case report. Ther Clin Risk Manag, 2019, 15(1), 597-603. doi: 10.2147/TCRM.S193888. eCollection 2019.</p> | 1,995 |
| 4 | <p>Comparative Study on the Application of Mesenchymal Stromal Cells Combined with Tricalcium Phosphate Scaffold into Femoral Bone Defects. Cell Transplantation, 2018, 27(10), 1459-1468. ISSN 0963-6897</p>                                     | 3,447 |
| 5 | <p>of Total Hip Replacement in Patients with Parkinson's Disease: Comparison of the Elective and Hip Fracture Groups. Parkinson's Disease, 2017, 2017, Art No. 1597463. ISSN 2090-8083.</p>                                                       | 2,117 |

#### Popis projektu

#### Klíčová slova (anglicky)

periprosthetic joint infection, antibiotic carriers, mesenchymal stem cells

#### Úvod

Infekční komplikace kloubních náhrad často vedou k nutnosti odstranění endoprotézy a v případě příznivého vývoje následuje jednodobá nebo dvoudobá reimplantace. Při implantaci nové endoprotézy jsme nuceni řešit kostní defekty vzniklé v terénu uvolněné endoprotézy a infekce. Riziko opakované infekce revizního implantátu je nezanedbatelné a způsob výplně kostních defektů je v tomto směru *locus minoris resistentiae*. International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection 2018 deklaroval nutnost dalšího výzkumu v oblasti lokálních nosičů antibiotik. Při tzv. dvoudobé reimplantaci (metoda preferovaná v ČR - nejprve odstranění endoprotézy, léčba infekce, v druhé době reimplantace, znamená léčbu 7 – 10 měsíců, opakovanou hospitalizaci, nejméně 2 velké operační výkony) lze lokální nosiče antibiotik využít k léčbě kostních defektů a snížit tak riziko reinfekce, v případě kostních štěpů jako nosičů lze přispět i k integraci nové kloubní náhrady a redukovat riziko jejího uvolnění. Při tzv. jednodobé reimplantaci (metoda obecně na vzestupu, preferovaná již nyní v Německu, Rakousku a dalších zemích – v jedné době odstranění infikované TEP a implantace necementované endoprotézy a nosiče s antibiotikem, léčba 3-4 měsíce, jedna hospitalizace a jeden operační výkon, rovněž významné ekonomické hledisko) lokální nosič antibiotika vyplní mrtvý prostor po odstranění nekrotických tkání infekcí postižené kosti, přispívá k integraci implantátu, uvolněná antibiotika působí lokálně v dostatečné koncentraci i v avaskulárních zónách, bez zvýšení systémové toxicity, kdy po dostatečně dlouhou dobu eliminují zbytky ponechaných mikrobů. Problematikou nosičů antibiotik se naše pracoviště intenzivně zabývá. Poslední publikovaná práce na toto téma byla Kucera T. et al.: *Elution kinetics of vancomycin and gentamicin from carriers and their effects on mesenchymal stem cell proliferation: an in vitro study*. *BMC Musculoskeletal Disorders* (2017) 18:381, IF 1,998, která přinesla tyto výsledky:

- \* 96,4 % bakteriálních kmenů odpovědných za infekci kloubních náhrad izolovaných na našem pracovišti je citlivá na kombinaci antibiotik vankomycinu a gentamicinu.
- \* Tuto kombinaci antibiotik nelze podávat systémově pro závažné vedlejší účinky, řešením je lokální aplikace na nosiči.
- \* Základními požadavky na nosič s antibiotiky jsou: dostatečné baktericidní koncentrace antibiotik vyloučené z nosiče, minimalizace vylučování subinhibičních koncentrací antibiotik k zabránění vzniku bakteriální rezistence na antibiotika, uvolněné koncentrace antibiotik nesmí být toxické pro mezenchymální kmenové buňky jako předpoklad úspěšného hojení kostního defektu.
- \* Při vyhodnocení výše uvedených požadavků u různých druhů nosičů antibiotik v uvedené studii bylo zjištěno, že nejlepší výsledky byly dosaženy u alogenních spongiózních kostních štěpů impregnovaných antibiotiky.

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Projektu                        | Navázáním na předchozí studii bude vybrán typ alogenní kosti impregnovaný antibiotiky, který nejlépe vyhovuje výše uvedeným požadavkům na nosič s antibiotiky. Vybraný nosič bude pak výchozím pro tvorbu nového produktu v Tkáňové ústředně pro budoucí použití v klinické praxi.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Výzkumná hypotéza               | Podle předchozí studie základní požadavky na nosič s antibiotiky splňovala impregnovaná alogenní spongiózní kost, v této studii vybereme nejlepší způsob přípravy nosiče.<br>Výzkumné hypotézy - vlastnosti eluce antibiotik lze ovlivnit:<br>* strukturou kostních štěpů – jemně nebo nahrubo namleté kostní alogenní štěpy<br>* délkou impregnace: impregnace, kterou by bylo možné provést při operaci (15,30, 60 min) nebo impregnace v Tkáňové ústředně (12, 24, 48 hod).<br>* formou antibiotik: vodný roztok (poměrně rychlá eluce antibiotik), antibiotika v kopolymeru PLGA (poly(lactic-co-glycolic acid)) - předpoklad pomalejší a rovnoměrnější eluce<br>Jednotlivé antibiotické nosiče budou hodnoceny z hlediska elučních křivek antibiotik a z hlediska ovlivnění proliferace a viability mezenchymálních kmenových buněk.                                                                                                                                                   |
| Metodika a způsob získávání dat | Bude vytvořeno celkem 24 různých nosičů antibiotik (kombinace 2 typů kostních štěpů, 6 různých časových délek impregnace, 2 typů formy antibiotik vankomycinu a gentamicinu).<br>Již vyzkoušená metodika bude převzata z předchozí studie [redacted] et al.: <i>Elution kinetics of vancomycin and gentamicin from carriers and their effects on mesenchymal stem cell proliferation: an in vitro study. BMC Musculoskeletal Disorders (2017) 18:381, IF 1,998, která je přiložena.</i><br>Navíc bude metodika získávání 2 druhů štěpů – namletí kostním mlýnkem jemně nebo nahrubo – běžné užívání v klinické praxi na ortopedické klinice. Dále dlouhodobější impregnace (12, 24, 48 hod) v termostatu ve Tkáňové ústředně a příprava kopolymeru PLGA s vankomycinem a gentamicinem ve stejném množství jako ve vodném roztoku na katedře Farmaceutické technologie Farmaceutické fakulty. Doba měření eluce antibiotik by závisela na čase, kdy bude hladina antibiotik ještě měřitelná. |
| Klinické hodnocení léčiv        | Nejedná se o klinické hodnocení léčiv.<br>Jsou sice používána antibiotika vankomycin a gentamicin, ale jde o studii <i>in vitro</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Spolupráce                      | Ústav klinické mikrobiologie FN a LF v Hradci Králové – impregnace (15,30, 60 min).<br>Tkáňová ústředna FN v Hradci Králové – příprava kostních štěpů, impregnace (12,24, 48 hod), podle dohody obou výše uvedených pracovišť bude realizováno odebírání vzorků pufry k měření hladin antibiotik ve stanovené časy.<br>Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie – příprava kopolymeru PLGA s antibiotiky<br>Ústav klinické biochemie a diagnostiky FN a LF v Hradci Králové – měření hladin antibiotik<br>Ústav histologie a embryologie LF v Hradci Králové – hodnocení viability a proliferace mezenchymálních kmenových buněk v přítomnosti jednotlivých nosičů antibiotik                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Připravenost pracoviště         | Jednotlivá spolupracující pracoviště jsou z hlediska personálního, materiálního a vybavenosti jednoznačně schopna studii provést.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Navazující projekt              | Výsledky předkládané studie by mohly být podkladem pro navazující projekt pro AZV MZ ČR, hodnocení vybraného optimálního nosiče <i>in vivo</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

#### Harmonogram projektu

Doba řešení 1. února 2021 – 31. prosince 2021

| Harmonogram projektu<br>(popište) | Etapa<br>(od - do) | Popis prací včetně<br>rozdělení mezi členy<br>týmu | Očekávané výstupy |
|-----------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------|-------------------|
|-----------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------|-------------------|

|                                                                                                                                           |                  |                                                                                               |                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| harmonogram plánovaných prací formou časových etap v rámci doby řešení projektu včetně rozdělení mezi jednotlivé členy řešitelského týmu) | 1.2.-19.2. 2021  | Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie | Příprava kopolymeru PLGA s antibiotiky                                                                                           |
|                                                                                                                                           | 22.2.-26.2. 2021 | Tkáňová ústředna FN v Hradci Králové, Ústav klinické mikrobiologie FN a LF v Hradci Králové   | Příprava kostních štěpů, impregnace: příprava jednotlivých nosičů antibiotik, odebrání vzorku pro Ústav histologie a embryologie |
|                                                                                                                                           | 1.3.-30.4.       | Tkáňová ústředna FN v Hradci Králové, Ústav klinické mikrobiologie FN a LF v Hradci Králové   | Nosiče antibiotik v termostatu, denní výměna pufru, odebrání vzorků pufru k měření hladin antibiotik ve stanovený čas            |
|                                                                                                                                           | 1.3.-30.4.       | Ústav klinické biochemie a diagnostiky FN a LF v Hradci Králové                               | Měření hladin antibiotik v jednotlivých vzorcích.                                                                                |
|                                                                                                                                           | 1.3.-31.3.       | Ústav histologie a embryologie LF v Hradci Králové                                            | Hodnocení proliferace a viability mezenchymálních kmenových buněk v přítomnosti jednotlivých nosičů antibiotik.                  |

#### Výsledky, výstupy a přínosy projektu

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Očekávané výsledky | Očekávaným výsledkem řešení je výběr vhodného nosiče antibiotik pro další výzkum a následné klinické využití. Výsledky budou publikovány v časopise s IF a přednášeny na odborných akcích v rámci odbornosti jednotlivých členů týmu.                                                                                                             |
| Očekávaný přínos   | Vytvoření vhodného nosiče antibiotik a jeho klinické použití by významně snížilo riziko reinfekce u léčených infekcí kloubních náhrad, umožnilo by častější použití metody tzv. jednodobé reimplantace s výhodami pro pacienta i ekonomiku. Vytvoření nového produktu Tkáňovou ústřednou by přineslo i ekonomické výhody v rámci jeho distribuce. |

#### Přílohy k přihlášce

|                                                                                                               | Doloženo (ano/ne)                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rozpočet projektu                                                                                             | Ano                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| CV hlavního řešitele                                                                                          | Ano                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Stanovisko etické komise (je-li relevantní)                                                                   | Ano                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Informovaný souhlas pacienta + informace pro pacienta (je-li relevantní)                                      | Není relevantní – studie <i>in vitro</i>                                                                                                                                                                                                                                             |
| Oprávnění k používání pokusných zvířat (je-li relevantní)                                                     | Není relevantní – studie <i>in vitro</i>                                                                                                                                                                                                                                             |
| Čestné prohlášení vylučující realizaci klinického hodnocení                                                   | Ano                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Prohlášení dalšího subjektu o zájmu podílet se na financování projektu, včetně vyčíslení podílu               | Není relevantní                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Návrh smlouvy o spolupráci, smlouva musí být podepsaná před zahájením řešení projektu (tj. do 31. ledna 2021) | Ano                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Projekty IGS řešené navrhovatelem v předchozích letech (v roli hl. řešitele)                                  | Navrhovatel dosud neřešil projekt IGS                                                                                                                                                                                                                                                |
| Ostatní přílohy (grafy, tabulky, doplňující texty apod.)                                                      | Publikovaná studie, na kterou se navazuje a je z ní převzata metodika [redacted] et al.: <i>Elution kinetics of vancomycin and gentamicin from carriers and their effects on mesenchymal stem cell proliferation: an in vitro study. BMC Musculoskeletal Disorders (2017) 18:381</i> |