



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2023 00843

(22) Data de depozit: 18/12/2023

(41) Data publicării cererii:
30/05/2024 BOPI nr. 5/2024

(71) Solicitant:
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU
ȘTIINȚE BIOLOGICE BUCUREȘTI,
SPLAIUL INDEPENDENȚEI NR. 296,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• PRELIPCEAN ANA-MARIA,
STR. SG. NIȚU VASILE NR.66, BL.25, ET.3,
SC.2, AP.52, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B,
RO;

• OPRÎȚA ELENA IULIA,
STR.VALEA IALOMIȚEI NR.6, BL.C 10,
ET.9, SC.C, AP.184, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;
• CRĂCIUNESCU OANA,
BD. NICOLAE GRIGORESCU NR.33, BL.A
1, SC.3, AP.33, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO

(54) **PROCEDEU DE MODIFICARE A SUPRAFEȚEI FIRELOR
POLIMERICE RESORBABILE DE SUTURĂ PENTRU
ÎMBUNĂȚĂȚIREA PROPRIETĂȚILOR ANTIMICROBIENE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui produs din fire de polimer sintetic resorbabil cu proprietăți antimicrobiene utilizat pentru suturile rănilor chirurgicale. Procedeu, conform invenției, constă în etapele: activare a firelor de polimer sintetic resorbabil, ales dintre polidioxanonă, acid poli-L-lactic, acid poliglicolic și copolimerii acestora, prin imersia a 0,5...2 g polimer sintetic într-o soluție 1 de agenți chimici cu pH 5...5,5, la temperatura de 20...25°C, timp de 30 min...1 h, modificare a suprafeței polimerului prin acoperire cu peptide antimicrobiene alese dintre bacitracină A, bacitracină

zinc, polimixină B, prin prepararea unei soluții 2 de 0,5...2 g peptidă dizolvată, în prealabil, și adăugarea în soluția 1 adusă la pH 7...7,4, incubată la temperatura de 4°C, timp de 2...4 h, spălarea firelor polimerice modificate, plastifierea acestora prin imersie într-o soluție 3 de glicerină 20%, la temperatura de 20...25°C, timp de 10...30 min și sterilizare, rezultând un produs biocompatibil din fire polimerice resorbabile modificate, cu activitate antimicrobiană pe o durată de timp extinsă.

Revendicări: 1

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI	
Cerere de brevet de invenție	
Nr.	a 2023 00 843
Data depozit	18-12-2023

**PROCEDEU DE MODIFICARE A SUPRAFETEI FIRELOR POLIMERICE
RESORBABILE DE SUTURĂ PENTRU ÎMBUNĂTĂȚIREA PROPRIETĂȚILOR
ANTIMICROBIENE**

Autori: Ana-Maria Prelipcean, Elena Iulia Oprea, Oana Crăciunescu

Prezenta invenție se referă la un procedeu de modificare a suprafeței firelor din polimeri și copolimeri sintetici prin conjugare chimică covalentă cu agenți antimicrobieni pentru utilizare ca dispozitive medicale cu proprietăți antimicrobiene îmbunătățite destinate suturii rănilor chirurgicale.

S-a raportat că utilizarea firelor resorbabile fabricate din polimeri sintetici, precum polidioxanonă, acid poli-L-lactic, acid poliglicolic, policaprolactonă și copolimerii acestora, pentru sutura intervențiilor chirurgicale estetice a prezentat complicații postoperație cu o rată de 34% (Surowiak P., *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open*, 2022, 10, e4157). S-a observat că dintre acestea, complicațiile datorate infecțiilor bacteriene au apărut mai frecvent în cazul pacienților de peste 50 de ani, la care s-a înregistrat un risc de infecție mai mare (5,9%) în comparație cu pacienții tineri (0,7%) (Niu Y. et al., *Aesthetic Plast. Surg.*, 2021, 45, 2148-2158). În plus, terapia cu antibiotice nu a redus inflamația (Ahn S.K. & Choi H.J., *J. Craniofac. Surg.*, 2019, 30, e467-e469), iar firele au fost casante, fiind dificil de îndepărtat.

De aceea, au fost dezvoltate strategii pentru rezolvarea acestor probleme, în special a celor legate de proprietățile antimicrobiene ale firelor polimerice de sutură și de rezistența a acestora la formarea de biofilm. Se cunoaște produsul pe bază de copolimer sintetic poliglactin (poliglicolid-L-lactid) acoperit cu antibioticul triclosan sub formă de fire de sutură polifilament resorbabile comercializat sub denumirea Vicryl Plus, care a prezentat o activitate antimicrobiană eficientă la nivelul cavității orale împotriva tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa* și *Streptococcus mutans* (Marzo G., et al., *Oral Implantol. (Rome)*, 2008, 1(1), 43-48). Ca alternativă, s-a testat utilizarea unei combinații de gluconat de clorhexidină și alcool de concentrații variabile pentru pregătirea situsului care urmează să suporte intervenția chirurgicală în vederea prevenirii infecțiilor bacteriene (Hasegawa T., et al., 2022, *BJS Open*, 6(5), zrac111). Totuși, o meta-analiză recentă a studiilor clinice randomizate a indicat că niciuna dintre aceste variante nu prezintă beneficii evidente în comparație cu firele neacoperite și, respectiv, cu o soluție apoasă de betadină (National Institute of Health Research Unit on Global Surgery, 2022, *The Lancet. Infect. Dis.*, 22(8), P1242-1251).

În prezent, există abordări în literatura de specialitate care propun cercetarea și dezvoltarea unor noi procedee de îmbunătățire a proprietăților antimicrobiene ale firelor de sutură resorbabile. Astfel, studii de evaluare *in vitro* și *in vivo* au arătat că firele de polidioxanonă acoperite printr-o metodă de scufundare cu nanoparticule metalice degradabile pe bază de Mg, Zn și Fe au fost citocompatibile și au avut un efect bactericid față de bacterii Gram-pozitive și Gram-negative, dar gradul de elasticitate a fost afectat, ceea ce poate restrânge domeniul de aplicații biomedicale (Vieira D., et al., 2022, *Sci. Reports*, 12, 834). S-a raportat că, deși asigură un strat suplimentar cu activitate antibacteriană, acoperirea polimerilor sintetici de uz medical cu nanoparticule de Ag nu a asigurat un efect consistent *in vivo*, iar procedeul de realizare necesită temperaturi ridicate, care pot afecta substratul polimeric. Alte studii au descris acoperirea polieteretercetonei cu un strat de hidroxiapatită pe care ionii de Ag au fost imobilizați prin chelare cu ajutorul inozitol hexafosfat și au demonstrat prevenirea infecțiilor asociate pe modele de șoareci, dar procedeul este complex (Ishihama H., et al., 2021, *Sci. Reports*, 11, 3602). Brevetul WO 2023081240 A1 descrie încorporarea unor agenți antimicrobieni pe bază de săruri cuaternare de amoniu în polimeri sintetici, precum polipropilenă, poliester, politetrafluoroetilenă prin utilizarea unei metodologii cu fluide supercritice și propune aplicarea acestora ca dispozitive medicale pentru reducerea ratei de infectare a pacienților operați.

Se cunoaște că, acoperirea polimerilor sintetici se poate realiza și prin tratarea suprafeței acestora prin diferite tehnici. S-a propus tratamentul cu plasmă prin descărcare cu barieră dielectrică la presiune atmosferică și încorporarea de ioni metalici de Zn pe suprafața polipropilenei prin sonicare, care a condus la un grad de hidrofilicitate mărit prin introducerea de grupări reactive, reducând în același timp aderența microbiană, fiind cunoscute proprietățile ionilor de Zn de inhibare a creșterii microorganismelor aparținând unui spectru larg, precum bacterii, virusuri, fungi și drojzii (Paisoonsin S., et al., 2013, *Appl. Surface Sci.*, 273, 824-835). Totuși, în funcție de durata procesului de tratare, s-a observat modificarea topografiei prin creșterea rugozității. De asemenea, s-a raportat că depunerea prin tehnica electrospinning de agenți antimicrobieni, precum nanoparticule, compuși bioactivi din plante sau antibiotice pe suprafața fibrelor polimerice prezintă un grad de repetabilitate ridicat și poate fi ridicată la scară, dar dezavantajul procedurii îl constituie instabilitatea jetului (Maliszewska I. & Czapka T., 2022, *Polymers*, 14, 1661).

Un alt procedeu constă în modificarea chimică a suprafeței polimerice, care conține grupări reactive de tip ester (-COO-), prin diferite tehnici, precum amestecarea, adsorbția sau legarea covalentă a moleculelor antimicrobiene. Este de așteptat ca legarea chimică de tip

covalent a unor molecule cu capacitate de inhibare a dezvoltării microorganismelor pe suprafața polimerică să fie mai stabilă și să confere o activitate antimicrobiană pe o durată de timp mai extinsă, în corelare cu procesul de degradare și eliberare controlată al agenților, comparativ cu legarea sau combinarea de natură fizică (Stillger L. & Muller D., 2022, *J. Mater. Sci.*, 57, 10863-10885).

De aceea, din **brevetul de invenție RO 133348 (A0)**, se cunosc polimeri de tipul acidului polilactic tratați în plasmă rece și imersați în ulei de sămburi de măceșe sau ulei de cuișoare în prezența unui amestec de agenți chimici de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (EDC) și N-hidroxisuccinimidă (NHS) în raport molar 7:1 pentru modificarea suprafeței și creșterea proprietăților antioxidante și antimicrobiene a ambalajelor alimentare. **Brevetul RO 123117 B1** protejează acoperirea poliuretanului destinat fabricării de dispozitive medicale, precum drenurile tubulare, cu un strat de proteine prin formarea de legături covalente în prezența unei soluții de aldehydă glutarică 0,5%, la temperatură ridicată, pentru o rezistență crescută la circulația sângelui. O altă invenție (**Brevet EP 1894579 A1**) descrie îmbunătățirea rezistenței suturilor chirurgicale multifilament din fibre de polietilenă împletite cu poliester destinate procedurilor ortopedice prin imersie în soluție de peptidă RGD în prezența agenților de reticulare EDC și sulfo-NHS în raport 1:3.

Se cunoaște utilizarea unui substrat siliconic și tehnica strat după strat pentru formarea de legături chimice și depunerea alternativă a acidului alginic și a peptidei ponicin G1 până la obținerea a 4 straturi pentru a asigura o eliberare controlată a agentului antimicrobian, pentru care trebuie să se țină cont de gradul de ionizare, masa moleculară și interacțiile secundare între componente (Shukla A., et al., 2010, *Biomaterials*, 31, 2348-2357). De asemenea, s-a raportat că filme de alcool polivinilic au fost tratate cu plasmă pentru îmbunătățirea proprietăților hidrofile și apoi cu diferite concentrații de peptidă antimicrobiană nisin utilizând legarea covalentă la suprafața polimerică cu acid glutaric 20% (Kolarova Raskova Z., et al., 2018, *Materials*, 11, 1451).

Problema tehnică pe care această invenție urmărește să o rezolve constă în obținerea unor fire din polimeri/copolimeri sintetici cu proprietăți antimicrobiene printr-un procedeu de acoperire prin conjugare chimică de tip covalent cu agenți antimicrobieni în vederea îmbunătățirii efectului suturilor chirurgicale la locul aplicării, prevenirea infecțiilor bacteriene și inflamațiilor la corp străin.

Procedeul de acoperire al acestor fire polimerice, conform invenției, constă din trei etape principale: activarea polimerului în prezența agenților chimici, modificarea suprafeței

polimerului prin acoperirea cu molecule antimicrobiene în condiții de reacție controlată și plastifierea firelor polimerice modificate.

Etapa 1 – Activarea polimerului

Activarea polimerului sintetic resorbabil, ales dintre polidioxanonă, acid poli-L-lactic, acid poliglicolic, policaprolactonă și copolimerii acestora, constă din modificarea grupărilor reactive de la suprafața polimerului prin imersarea completă a 0,5...2 g polimer sintetic în *soluția 1* de agenți chimici, care conține NHS 0,01...0,1% și EDC 0,05...0,5%, în raport molar 1:1...1:5 dizolvate în acid 2-(N-morfolin)etansulfonic (MES) de concentrație 1...2% în etanol 96% produs de Chemical Company SA, cu densitatea maximă de 0,8074 g/l diluat, în prealabil, la 20...40% cu apă distilată, având un pH de 5...5,5. În final, pH-ul *soluției 1* este ajustat la 7...7,4 cu o soluție de hidroxid de sodiu 2N. Temperatura de activare a polimerului sintetic este de 20...25 °C. Timpul de imersie pentru activarea polimerului este de 0,5...1 ore.

Etapa 2 – Modificarea suprafeței polimerului prin acoperirea cu molecule antimicrobiene

Modificarea suprafeței polimerului prin acoperire cu peptide antimicrobiene, alese dintre bacitracină A, bacitracină zinc, gramicidină, polimixină B, vancomicină, constă din prepararea *soluției 2* pentru acoperire prin adăugarea în *soluția 1* de 0,5...2 g peptidă dizolvată, în prealabil, într-un volum minim de 50...100 mM MES în etanol 40% rece prin vortexare pe un agitator magnetic, pentru a atinge un raport molar polimer sintetic:peptidă de 1:4...1:8, omogenizarea *soluției 2* prin agitare și, în final, răcire la 4 °C. Apoi, are loc incubarea firelor polimerice activate în *soluția 2*, cu agitare ușoară, la o temperatură de 4 °C, timp de 2...4 ore. Se îndepărtează reactivii în exces și produșii secundari formați printr-un proces de spălare a firelor polimerice modificate în soluții de fosfat disodic 0,1 M, NaCl 1M, NaCl 2 M și, în final în apă distilată, la 20...25 °C timp de 0,5...4 ore, care se repetă de câte două ori.

Etapa 3 – Plastifierea firelor polimerice modificate

Plastifierea firelor polimerice modificate constă din incubarea acestora în *soluția 3* de alcool 20%, ales dintre glicerină și polietilenglicol 400, care conține 200...400 g alcool și 800...1600 ml apă distilată. Temperatura de plastifiere este de 20...25 °C. Timpul de imersie pentru plastifiere este de 10...30 minute.

Firele polimerice sunt apoi uscate într-o etuvă prevăzută cu ventilație, la 25...30 °C, timp de 4...12 ore. Ambalarea firelor se realizează prin sigilare în folie de plastic permeabilă

la oxid de etilenă. Pentru sterilizarea firelor se procedează la expunerea firelor ambalate etanș la oxid de etilenă de concentrație 800...1000 mg/l, într-o incintă închisă, timp de 4...8 ore.

Procedeul de acoperire a firelor polimerice are următoarele avantaje:

- prin utilizarea procedurii propus de modificare a suprafeței, se obțin fire polimerice cu un strat protector de peptide antimicrobiene, care conferă o activitate antimicrobiană față de un spectru larg de bacterii la locul suturii, superioară firelor care încorporează molecule antimicrobiene, datorită legării covalente a peptidelor pe suprafață;
- prin eliberarea controlată a moleculelor cu efect antimicrobian, firele polimerice modificate prezintă o perioadă extinsă de activitate și o eficiență mare în prevenirea infecțiilor, astfel că facilitează efectul de vindecare a rănilor prin sutură;
- se obține un produs biocompatibil, absorbabil, care poate fi utilizat în siguranță și eficient în aplicații medicale, având o durată îndelungată de contact cu țesuturile;
- procedeul este fezabil, nu necesită echipamente cu grad ridicat de complexitate și are un timp scurt de desfășurare (~12 ore) și un cost redus.

Prezenta propunere de invenție se evidențiază prin următoarele exemple:

Exemplul 1.

Etapa 1 – Activarea polimerului

Într-un vas de sticlă cu volumul de 1500 ml, se prepară o soluție prin cântărirea de 10 g MES care se dizolvă în 990 g etanol 40% prin amestecare cu ajutorul unei bare magnetice pe un agitator magnetic până la dizolvarea completă, adăugarea treptată de 0,5 g NHS sub agitare până la dizolvarea completă, 0,75 g EDC, iar după dizolvarea completă a ingredientelor, pH-ul soluției a fost ajustat la 5 cu o soluție de acid clorhidric 2 N. Într-un vas Petri de sticlă cu volumul de 2000 ml, se așează un fir de poliglicolid-L-lactid cu greutatea de 1 g și se adaugă 1000 ml din soluția preparată, urmând așezarea vasului pe un agitator orbital și agitare la o temperatură de 20 °C, timp de 30 minute pentru o reacție uniformă de activare a polimerului sintetic. În final, soluția este ajustată la o valoare de pH egală cu 7 cu o soluție de hidroxid de sodiu 2N.

Etapa 2 – Modificarea suprafeței polimerului prin acoperirea cu molecule antimicrobiene

Într-un vas de sticlă cu volumul de 25 ml, se dizolvă 1 g bacitracină zinc în 5 ml tampon MES 25 mM în etanol 40% prin amestecare cu ajutorul unei bare magnetice pe un agitator magnetic, se adaugă peste soluția din vasul Petri de la etapa 1 și se omogenizează pe un agitator orbital la 20 °C. Apoi, se realizează o incubare vasului așezat pe agitatorul orbital la 4 °C, timp de 2 ore. Apoi, se îndepărtează soluția, iar firul polimeric modificat este spălat de două ori prin adăugarea a câte 1000 ml soluție de fosfat disodic 0,1 M și agitare la 20 °C, timp de 30 minute, apoi de două ori cu o soluție de NaCl 1M, apoi de două ori cu o soluție de NaCl 2 M și de două ori cu apă distilată, fiecare etapă de spălare având o perioadă de 30 de minute.

Etapa 3 – Plastifierea firelor polimerice modificate

Firul polimeric este scos din apă distilată și este imersat într-un vas Petri de sticlă cu volumul de 1000 ml umplut cu 500 ml soluție de glicerină de concentrație 20%, așezat pe un agitator orbital și agitat la o temperatură de 20 °C, timp de 10 minute. Apoi, soluția este îndepărtată, iar firul polimeric este uscat într-o etuvă prevăzută cu ventilație la 30 °C, timp de 8 ore, ambalat etanș în folie de plastic permeabilă la oxid de etilenă și sterilizat într-o incintă închisă cu oxid de etilenă cu o concentrație de 800 mg/l, timp de 6 ore.

Exemplul 2.

Etapa 1 – Activarea polimerului

Într-un vas de sticlă cu volumul de 1500 ml, se prepară o soluție prin cântărirea de 20 g MES care se dizolvă în 970 g etanol 40% prin amestecare cu ajutorul unei bare magnetice pe un agitator magnetic până la dizolvarea completă, adăugarea treptată de 1 g NHS sub agitare până la dizolvarea completă, 2,5 g EDC, iar după dizolvarea completă a ingredientelor la o temperatură de 25 °C, pH-ul soluției a fost ajustat la 5 cu acid clorhidric 2 N. Într-un vas Petri de sticlă cu volumul de 2000 ml, se așează un fir de polidioxanonă cu greutatea de 1 g și se adaugă 1000 ml din soluția preparată, urmând așezarea vasului pe un agitator orbital și agitare la o temperatură de 25 °C, timp de o oră pentru o reacție uniformă de activare a polimerului sintetic. În final, soluția este ajustată la o valoare de pH egală cu 7,4 cu o soluție de hidroxid de sodiu 2N.

Etapa 2 – Modificarea suprafeței polimerului prin acoperirea cu molecule antimicrobiene

Într-un vas de sticlă cu volumul de 25 ml, se dizolvă 1 g polimixină B în 5 ml tampon MES 100 mM în etanol 40% prin amestecare cu ajutorul unei bare magnetice pe un agitator

magnetic, se adaugă peste soluția din vasul Petri de la etapa 1 și se omogenizează pe un agitator orbital la 25 °C. Apoi, se realizează o incubare vasului așezat pe agitatorul orbital la 4 °C, timp de 4 ore. Apoi, se îndepărtează soluția, iar firul polimeric modificat este spălat de două ori prin adăugarea a câte 1000 ml soluție de fosfat disodic 0,1 M și agitare la 25 °C, timp de 30 minute, apoi de două ori cu o soluție de NaCl 1M, apoi de două ori cu o soluție de NaCl 2 M și de două ori cu apă distilată, fiecare etapă de spălare având o perioadă de 30 de minute.

Etapa 3 – Plastifierea firelor polimerice modificate

Firul polimeric este scos din apă distilată și este imersat într-un vas Petri de sticlă cu volumul de 1000 ml umplut cu 500 ml soluție de PEG 400 de concentrație 20%, așezat pe un agitator orbital și agitat la o temperatură de 25 °C, timp de 20 minute. Apoi, soluția este îndepărtată, iar firul polimeric este uscat într-o etuvă prevăzută cu ventilație la 30 °C, timp de 12 ore și apoi este ambalat etanș în folie de plastic permeabilă la oxid de etilenă și sterilizat într-o incintă închisă cu oxid de etilenă cu o concentrație de 1000 mg/l, timp de 6 ore.

Variantele de fire polimerice modificate prin conjugare chimică covalentă cu peptide antimicrobiene au fost analizate din punct de vedere al biocompatibilității în culturi de celule de tip fibroblast din linia celulară NCTC clona L929 și al activității antimicrobiene în culturi de bacterii Gram-pozitive *Staphylococcus aureus* și Gram-negative *Pseudomonas aeruginosa*. Biocompatibilitatea firelor polimerice a fost determinată conform standardului internațional ISO 10993-5 pentru dispozitive medicale prin evaluarea viabilității celulare cu ajutorul testului MTT. După 24 de ore de incubare în condiții standard, la o temperatură de 37 °C, într-un incubator cu atmosferă umidificată cu 5% CO₂, a fost măsurată absorbția soluției colorate obținute în plăci de cultură cu ajutorul unui spectrofotometru SpectroStar Nano. Activitatea antimicrobiană a fost determinată prin măsurarea diametrului de inhibiție observat în vase Petri cu mediu de cultură adecvat fiecărei tulpini bacteriene și cultivare timp de 24 de ore în prezența probelor. Valorile determinate sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1.

Valorile determinate pentru procentul de viabilitate celulară și gradul de biocompatibilitate pe celule NCTC clona L929 și, respectiv, diametrul de inhibiție și activitatea antimicrobiană pe culturi de *S. aureus* și *P. aeruginosa* în prezența firelor polimerice testate.

Proba	Viabilitate celulară (%)	Grad de biocompatibilitate	Diametrul de inhibiție (mm)		Activitate antimicrobiană	
			<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Celule netratate	100	martor	-	-	-	-
Poliglicolid-L-lactid	96,7	necitotoxic	0	0	-	-
Poliglicolid-L-lactid cu bacitracină zinc	108,2	necitotoxic	16	4	++	+
Polidioxanonă	94,9	necitotoxic	0	0	-	-
Polidioxanonă cu polimixină B	105,3	necitotoxic	3	12	+	++

Rezultatele obținute au evidențiat că firele din polimer sintetic acoperite cu peptide antimicrobiene au fost necitotoxice pentru celulele din cultură, similar celor neacoperite și martorului de cultură netratat cu probă. În plus, a fost stimulată proliferarea și migrarea celulară în cazul culturilor tratate cu fire polimerice acoperite, ceea ce indică potențialul de a stimula vindecarea rănilor. Materialele acoperite cu bacitracină zinc au prezentat o activitate antimicrobiană ridicată față de *S. aureus*, în timp ce materialele acoperite cu polimixin B au inhibat preponderent creșterea culturii de *P. aeruginosa*.

REVENDICARE

1. Procedeu de modificare a suprafeței firelor din polimeri-copolimeri sintetici prin conjugarea chimică covalentă cu agenți antimicrobieni, **caracterizat prin aceea că** acesta constă din următoarele etape: etapa 1 de activare a polimerului sintetic, ales dintre polidioxanonă, acid poli-L-lactic, acid poliglicolic, policaprolactonă și copolimerii acestora, prin modificarea grupărilor reactive de la suprafața polimerului prin imersarea completă a 0,5...2 g polimer sintetic în soluția care conține NHS 0,01...0,1% și EDC 0,05...0,5%, în raport molar 1:1...1:5 dizolvate în tampon acid 2-(N-morfolin) etan sulfonic (MES) de concentrație 1...2% în etanol 20...40%, având pH de 5...5,5, la 20...25 °C, timp de 0,5...1 ore, ajustarea pH la 7...7,4 cu o soluție de hidroxid de sodiu 2N; etapa 2 de modificare a suprafeței polimerului prin adăugarea de 0,5...2 g peptide antimicrobiene, alese dintre bacitracină A, bacitracină zinc, gramicidină, polimixină B, vancomicină, dizolvate în 50...100 mM MES în etanol 40% rece, pentru un raport polimer sintetic:peptidă de 1:4...1:8, incubare la o temperatură de 4 °C, sub agitare ușoară, timp de 2...4 ore, urmată de spălarea repetată a firelor polimerice modificate în soluții de fosfat disodic, clorură de sodiu și apă distilată, la 20...25 °C timp de 0,5...4 ore; etapa 3 de plastifiere a firelor polimerice modificate prin incubare într-o soluție de alcool 20%, ales dintre glicerină și polietilenglicol 400, la o temperatură de 20...25 °C, timp de 10...30 minute; urmate de uscarea firelor într-o etuvă prevăzută cu ventilație, la 25...30 °C, timp de 4...12 ore, ambalare etanșă și sterilizare cu oxid de etilenă timp de 4...8 ore.