



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **326085**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61L 15/36 (2006.01)

A61L 15/60 (2006.01)

A61F 13/15 (2006.01)

A61F 13/20 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20030692	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.09.19 PCT/SE01/01997
(22)	Inng.dag	2003.02.13	(85)	Videreføringsdag	2003.02.13
(24)	Løpedag	2001.09.19	(30)	Prioritet	2000.10.03, SE, 0003544
(41)	Alm.tilgj	2003.05.05			
(45)	Meddelt	2008.09.15			
(73)	Innehaver	Ellen AB, Tennisvägen 1, S-262 61 Ängelholm, SE			
(72)	Oppfinner	Hanna Tengberg, Ögontröstgatan 2 A, S-417 20 Göteborg, SE			
		Endre Kvanta, Mossvägen 22, S-262 61 Ängelholm, SE			
		Kristina Runeberg, Ringvägen 51, S-235 93 Vellinge, SE			
		Johan Burenus, Jenny Lindsgatan 2 A, S-416 64 Göteborg, SE			
		Helene Jönsson, Styrmansgatan 6 A, S-252 70 Råå, SE			
		Anna Weiner Jiffer, Finnvidsvägen 11, 18233 DANDERYD, SE			
(74)	Fullmektig	Acapo AS, Postboks 1880 Nordnes, 5817 BERGEN			
(54)	Benevnelse	Absorberende hygienisk artikkel omfattende melkesyredannende bakterier, samt fremgangsmåte til fremstilling derav.			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 92/13577			
(57)	Sammendrag				

Den foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte til fremstilling av en absorberende hygienisk artikkel som omfatter melkesyredannende bakterier. Fremgangsmåten omfatter dispergering av melkesyredannende bakterier i en bærer og anbringelse av den resulterende dispersjon av bakterier ved kontinuerlig eller diskontinuerlig mild tilførsel på og/eller i minst én komponent som skal utgjøre en del av den ferdige artikkel. Dessuten vedrører oppfinnelsen en absorberende hygienisk artikkel som omfatter melkesyredannende bakterier dispergert i en i det vesentlige hydrofobisk bærer. Dispersjonen av bakterier danner minst en kontinuerlig eller diskontinuerlig streng på og/eller i den ferdige hygieniske artikkel.

Teknisk område

Den foreliggende oppfinnelse en absorberende hygienisk artikkel omfattende melkesyreproduserende bakterier, samt
5 en fremgangsmåte til fremstilling derav.

Teknisk bakgrunn

10 Huden i urogenitaltraktus og urogenitalslimhinnene hos en frisk kvinne huser en spesifikk flora av gagnlige og/eller kommensale mikroorganismer, så som forskjellige arter av *Laktobacillus*. Men urogenitaltraktus kan også bli kolonisert av sykdomsforårsakende mikroorganismer.

15 Koloniseringen av uønskede mikroorganismer kan være et resultat av seksuell overføring, den kan opptre spontant eller den kan være resultatet av en forstyrret normal mikrobiell flora. Det sistnevnte er for eksempel kjent at hender etter visse antibiotikabehandlinger.

20 Således kan den mikrobielle flora i den kvinnelige urogenitaltraktus, så som i vagina, forstyrres og forandres av en mikrobiell infeksjon, så som gjær (*Candida albinans*), *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, og *Chlamydia trachomatis*, og bakteriell vaginose
25 (kjennetegnet ved økt forekomst av *Gardnerella vaginalis* og *Mobiluncus*), en antibiotisk behandling eller andre, ofte kompliserte, årsaker.

Under menstruasjon og seksuell omgang øker pH i vagina ved tilførselen av henholdsvis blod og sæd. Disse væsker inneholder mange proteiner som kan fordøyes av bakterier (for eksempel *Gardnerella vaginalis* og *Mobiluncus*), som vil 5 kunne etablere seg i vagina under forhold med økt pH. Nedbrytningsproduktene, så som aminer (for eksempel putrescin og kadacerin) dannes deretter. Ved økt pH blir disse aminer flyktige og har en "fiskeaktig" lukt. I tillegg har disse kvinner ofte plager med økt vaginal 10 utflod og irritasjon. Denne tilstand kalles bakteriell vaginose (BV) og er den mest kjente tilstand forbundet med irritasjon og økt mengde luktende vaginal utflod (se M. Morris, A. Nicoll, I. Simms, J. Wilson, M. Catchpole, bakteriell vaginosis: A public health review, "British 15 Journal of Obstetrics and Gynaecology, Vol 108(5), mai 2001, p439-450).

Bakteriell vaginose antas å være resultatet av fortrengete vaginale melkesyredannende bakterier som er erstattet med en rekke uønskede arter, så som *Gardnerella 20 vaginalis*, *Bacterioides*, *Mobiluncus*, *Prevotella bivia* og *Mycoplasma hominis*.

Det er kjent at melkesyredannende bakterier av stammen *Lactobacillus* dominerer floraen hos friske kvinner og at mesteparten av disse *Lactobacillus*-bakterier har en evne 25 til å holde oppe veksten og redusere patogenesiteten av mange uropatogener.

Det er også kjent at de antagonistiske egenskaper til *Lactobacillus* og andre melkesyredannende bakterier mot patogener i de minste delvis skyldes deres evne til å danne 30 forskjellige såkalte antimetabolitter, så som melkesyre, hydrogenperoksid, bakteriosiner etc.

Ifølge teknikkens stilling er det kjent formuleringer, så som suspensjoner, stikkpiller og gelatinkapsler, som inneholder levedyktige melkesyredannende bakterier. 35 Slike formuleringer er for eksempel kjent fra US 5.466.463 og WO 9 309 793.

Videre er det kjent å impregnere absorberende artikler, så som tamponger og hygieniske bind, med melke-

syredannende bakterier med det formål å opprettholde en normal flora av mikroorganismer i kvinners urogenitaltraktus og derved hindre urogenitale infeksjoner, eller å gjenopprette en normal flora av mikroorganismer i kvinners urogenitaltraktus. Et slikt produkt er beskrevet i EP 0 594 628.

En absorberende hygienisk artikkel som omfatter melkesyredannende bakterier er også beskrevet i SE 8 505 491.

Men en fremgangsmåte som er anvendelig for industriell produksjon av et slikt produkt er ikke blitt beskrevet i kjent teknikk.

Fra WO 9 917 813 er det kjent, i laboratorieskala, å sprøyte en vandig bakteriesuspensjon på et hygienisk bind med et etterfølgende tørketrinn.

I EP 0 594 628 beskrives påføring av bakterier på en hygienisk artikkel ved å belegge den hygieniske artikkel med en bakteriesuspensjon eller ved å dyppe artikkelen i en slik suspensjon. Suspensjonen består av bakterier suspendert i en bærer. Det eneste formål som er nevnt for denne bærer er at den funksjonerer som et klebemiddel mellom bakteriene og den hygieniske artikkel.

Dog eksponeres bakteriene under en industriell fremstillingsprosess for meget ekstreme forhold som generelt ikke er sammenlignbare med laboratorieforhold. For å oppnå et funksjonerende produkt er det av avgjørende viktighet at en større del av bakteriene overlever disse fremstillingsforhold og at den absorberende hygieniske artikkel kan lagres i et langt tidsrom, dvs. at det oppnås en lang holdbarhet for bakteriene i den hygieniske artikkel. Idet bakterier er ømfintlige for eksempel fuktighet, temperatur, oksidasjon og mekanisk påvirkning er de ovennevnte mål ikke enkle oppgaver å løse.

Oppsummering av oppfinnelsen

Formålet med den foreliggende oppfinnelse er å frembringe en velfunksjonell fremgangsmåte til fremstilling av en absorberende hygienisk artikkel, for eksempel en tampong, et hygienisk bind eller et truseinnlegg, omfattende melkesyredannende bakterier i en levedyktig tilstand. Det er avgjørende at en større del av bakteriene overlever denne fremgangsmåte. Bakteriene i og/eller på den hygieniske artikkel vil spres i kontakt med kroppsvæskene i urogenitaltraktusen til individet som anvender den hygieniske artikkel.

Den absorberende hygieniske artikkel skal anvendes som et probiotikum for bevaring og/eller regenerering av en normal flora av mikroorganismer i urogenitaltraktus, særlig i vagina, hos kvinner.

Formålet ovenfor oppnås ved å dispergere bakteriene i en bærer, noe som resulterer i en dispersjon av bakterier. Denne dispersjonen anbringes ved mild mating av den på og/eller i minst én komponent som skal utgjøre en del av den endelige absorberende artikkel. Den milde mating utføres fortrinnsvis ved ekstrusjon.

Anbringelse ved mild mating, fortrinnsvis ekstrusjon, er en mild påføringsmetode. Den mekaniske spenning på bakteriene er minimal ved anvendelse av mild mating sammenlignet med for eksempel sprøyting.

Dessuten anbringes dispersjonen av bakterier fortrinnsvis før den endelige, absorberende artikkel utformes, dvs. i et trinn under fremstillingen av artikkelen. Anbringelsen kan utføres på og/eller i minst én komponent som skal utgjøre en del av det endelige produkt. En slik komponent kan være cellulose- og/eller viskosefibrer, superabsorbenter, et nett, en veke eller et stoff. (En veke kan også benevnes en kardestrimmel eller et kardebånd). Denne komponent kan være i form av et innvendig og/eller et utvendig lag i den endelige, absorberende artikkel.

Det foretrekkes å anbringe dispersjonen av bakterier på slik måte at en større del av bakteriene holdes inne i den endelige, absorberende artikkel. Bakteriene beskyttes dermed bedre mot omgivelsen, for eksempel mot fuktighet og luft, enn ved påføring på overflaten av artikkelen.

Dispersjonen av bakterier kan for eksempel påføres på fibrer som senere i fremstillingsprosessen danner et nett.

Dispersjonen påføres fortrinnsvis ved ekstrusjon på et nett eller en veke, mest foretrukket et nett.

Bæreren reduserer den mekaniske spenning på bakteriene og beskytter bakteriene mot luft. Risikoen for bakterie-proteinoksidasjon blir derved redusert.

Fortrinnsvis er bæreren stort sett hydrofobisk idet bæreren derved funksjonerer som en fuktighets- og vann-avstøter. Derved beskytter bæreren også bakteriene mot fuktighet og vann.

Videre anvendes bæreren pga. at det er lettere å anbringe en dispersjon enn for eksempel forstøvnings-tørkede bakterier alene på en komponent.

Bæreren holder også bakteriene i eller på den absorberende artikkel og reduserer bakterietap som følge av dårlig vedheft mellom bakteriene og materialet i den absorberende artikkel.

Det er av stor viktighet at dispersjonen er lettvinnt å håndtere, for eksempel å pumpe, og at bakteriene ikke bunnfeller i dispersjonen. Dersom bakteriene bunnfeller før påføring på den absorberende artikkel er der en risiko for at produktene ikke vil være homogene. Dette betyr at mengden bakterier i og/eller på den hygieniske artikkel kan variere, noe som for eksempel kan resultere i at artikkelen sågar ville være uten bakterier. Viskositeten er derfor en viktig egenskap hos bæreren. Viskositeten er fortrinnsvis 200- 20.000 mPas, mer foretrukket 1.000- 3.000 mPas, målt ved 30°C ved en skjærhastighet på 100 l/s med en konus (diameter 50 mm, 2').

Således er det et formål å oppnå en stabil dispersjon. Dette kan oppnås ved tilsetning av et dispergeringsmiddel, så som et polysorbat.

Mest foretrukket omfatter bæreren fettsyrer, dvs. at bæreren kan være et fett, en olje, en voks etc.

Fremfor alt er en bærer som omfatter fettsyrer hydrofobisk.

5 For det andre kan en bærer som omfatter fettsyrer foreligge både i smeltet, halvfast eller fast form. Det foretrekkes at bæreren er et fett i halvfast/fast form ved normale betingelser, dvs. omgivelsestemperatur, idet den absorberende artikkel derved er lettere å håndtere for for
10 eksempel brukeren. Videre tilsettes bakteriene for å oppnå en homogen dispersjon fortrinnsvis til en bærer som enten er i den smeltede tilstand eller halvfast.

 For å muliggjøre frigjøringen av bakterier fra bæreren under anvendelse av den absorberende artikkel bør fett
15 være i smeltet form i kontakt med brukerens kropp. Derved bør fett fortrinnsvis ha en smeltetemperatur mellom ca. 25°C og 45°C, mer foretrukket 30- 37°C.

 Dessuten er fett fortrinnsvis i det minste delvis mettet. Dette er for å minimalisere risikoen for fett-
20 dekomponering som følge av oksidasjon.

 Når det anvendes en stort sett hydrofobisk bærer bør bare en del av artikkelen omfatte dispersjon av bakterier. Med henblikk på absorpsjon av kroppsvæsker, så som
25 hydrofilt blod, bør det hydrofobiske areal av artikkelen minimaliseres.

 Dispersjonen kan påføres i minst én prikk, flekk og /eller streng. Men dispersjonen påføres fortrinnsvis i minst én kontinuerlig eller diskontinuerlig streng.

 En streng foretrekkes også pga. at omgivende bakterier
30 og bæreremateriale vil beskytte hver eneste bakterie. Dersom dispersjonen spres over et stort område, for eksempel ved sprøyting, økes avstanden mellom en bakterie og en annen, og der er mindre bæreremateriale som omgir hver bakterie. Derved er bakteriene bedre beskyttet mot omgivelsen dersom
35 dispersjonen påføres i en streng.

 Tilsetningsmidler, så som et fargestoff eller pigment, kan være omfattet i dispersjonen. Metalloksider, for eksempel sinkoksid, titanoksid eller en blanding av disse,

kan for eksempel tilsettes for å maskere forekomsten av dispersjonen av bakterier i den absorberende artikkel. Disse substanser maskerer bakterienes generelt gulaktige farge.

- 5 For å øke overlevelsen og reproduksjonen av bakterien og dens dannelse av melkesyre og andre metabolitter kan næringsstoffer tilsettes til dispersjonen. For eksempel kan karbohydrater, så som maltodekstrin, glukose, fruktose, maltose, laktulose, dekstrose, arabinose, manose,
10 galaktose, salisin etc., samt vitaminer, så som vitamin B og/eller E og/eller komplekser derav, tilsettes.

De melkesyredannende bakterier som anvendes isoleres fortrinnsvis fra urogenitaltraktus hos en frisk kvinne med en normal bakterieflora.

- 15 De mest foretrukne bakterier velges fra følgende bakteriesterammer: *Pediococcus*, *Lactobacillus* og *Leuconostec*.

Bakteriene frysetørkes fortrinnsvis før de dispergeres i bæreren. Frysetørking er en meget mild tørkeprosess sammenlignet med for eksempel forstøvningstørking.

- 20 Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en fremgangsmåte til fremstilling av en absorberende hygienisk artikkel, for eksempel en tampong, et bind eller et truseinnlegg, omfattende levedyktige melkesyredannende bakterier, hvor bakteriene dispergeres i en stort sett
25 hydrofobisk bærer og anbringes ved en vilkårlig påføringsmetode på og/eller i minst én komponent som skal utgjøre en del av den endelige artikkel, og hvor komponenten(e) er fibrer, superabsorbenter, et nett, en veke og/eller en vevnad. Påføringen kan for eksempel være
30 ved sprøyting og/eller mild mating (for eksempel diskontinuerlig eller kontinuerlig ekstrusjon).

Dessuten vedrører oppfinnelsen en absorberende hygienisk artikkel fremstilt i følge en av de ovenfor beskrevne fremgangsmåter.

- 35 En absorberende hygienisk artikkel som omfatter minst én kontinuerlig eller diskontinuerlig streng av bakterier dispergert i en stort sett hydrofobisk bærer er også innenfor rammen av oppfinnelsen.

Andre trekk og fordeler ved oppfinnelsen vil bli tydelige av den etterfølgende beskrivelse av oppfinnelsen.

Således kjennetegnes fremgangsmåten i følge den foreliggende oppfinnelsen ved at den omfatter følgende trinn:

- dispergering av levedyktige melkesyredannende bakterier i en vesentlig hydrofobisk bærer, resulterende i en dispersjon av bakterier,
- anbringelse av dispersjonen av bakterier ved kontinuerlig eller diskontinuerlig ekstrudering på og/eller i minst én komponent som skal utgjøre en del av den ferdige artikkel, som frembringer minst én kontinuerlig og/eller diskontinuerlig dispergeringsstreng av bakterier på og/eller i den ferdige hygieniske artikkel.

Ytterligere utførelser av fremgangsmåten i følge den foreliggende oppfinnelsen er angitt i underkrav 2-15.

Videre kjennetegnes den absorberende hygienisk artikkel omfattende melkesyreproduserende bakterier i følge den foreliggende oppfinnelsen ved at levedyktige melkesyredannende bakterier dispergeres i en vesentlig hydrofobisk bærer, og at dispersjonen av bakterier danner minst en kontinuerlig eller diskontinuerlig streng på og/eller i den ferdige hygieniske artikkel.

Ytterligere utførelser av artikkelen i følge den foreliggende oppfinnelsen er angitt i underkrav 17-26.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Slik den benyttes her betyr termen "absorberende hygienisk artikkel" tamponger (både fingerlignende tamponger og tamponger med en applikator), bind, truseinnlegg, bleier, inkontinensbeskyttere og lignende.

Slik den benyttes her betyr termen "melkesyre-dannende bakterier" bakterier som ved fermentering danner melkesyre.

5 Slik den benyttes her betyr termen "bærer" en substans hvori bakteriene kan dispergeres. En slik substans er fortrinnsvis halvfast/fast ved omgivelsesbetingelser. Men den vil også kunne være en vandig eller ikke-vandig væske eller løsning.

10 Bæreren er fortrinnsvis stort sett hydrofobisk. Slik den benyttes her betyr termen "stort sett hydrofobisk" stort sett vannavstøtende.

Slik den benyttes her betyr termen "dispersjon" en blanding som omfatter minst to faser. En fase utgjøres av stort sett faste partikler (dispersjonen er suspensjon) 15 eller væske (dispersjonen er emulsjon), og denne fase er dispergert i den annen fase (den kontinuerlige fase).

Slik den benyttes her betyr termen "mild tilførsel" at et materiale tilføres ved anvendelse av for eksempel en skruemater og/eller en pumpe. Det foretrekkes, men er ikke 20 nødvendig, at materialet tilføres gjennom en dyse.

Slik den benyttes her betyr termen "komponent" at den skal danne en del av sluttproduktet, dvs. for eksempel et utgangsmateriale eller et mellomprodukt. Ved fremstillingen av for eksempel en tampong er utgangsmaterialet 25 cellulosefibrer eller viskosefibrer. Av disse fibrer dannes det et nett. Derved er nettet et mellomprodukt. Et annet mellomprodukt er en veke som kan fremstilles av et nett.

Ved fremstillingen av for eksempel et bind kan utgangsmaterialet for eksempel være en superabsorbent eller 30 en vevnad.

Videre kan komponenten for eksempel være et innvendig eller utvendig lag i den ferdige absorberende artikkel.

Slik den benyttes her betyr termen "kontinuerlig eller diskontinuerlig streng" en kontinuerlig linje eller en 35 diskontinuerlig linje av prikker, flekker, kortere linjer etc. En bred, kontinuerlig streng kan kalles et lag eller en film.

Slik den benyttes her betyr termen "del av den endelige hygieniske artikkel" ikke hele den hygieniske artikkel.

5 Slik den benyttes her betyr termen "normal flora" den urogenitale flora hos en frisk kvinne.

Som nevnt tidligere er det av avgjørende viktighet at hoveddelen av bakteriene overlever fremstillingsprosessen, og at den absorberende hygieniske artikkel kan lagres i et langt tidsrom.

10 I følge den foreliggende oppfinnelse er det frembrakt en fremgangsmåte til fremstilling av en hygienisk artikkel, for eksempel en tampong, en hygienisk artikkel eller et truseinnlegg, som omfatter melkesyredannende bakterier som er levedyktige i et overraskende langt tidsrom.

15 En lang holdbarhet oppnås ved hjelp av én, fortrinnsvis mer enn én, og mest foretrukket alle, av følgende faktorer:

- a) anbringelse av bakterier ved mild tilførsel, fortrinnsvis ekstrusjon,
- 20 b) dispergering av bakteriene i en bærer, fortrinnsvis en hovedsakelig hydrofobisk bærer, før anbringelse,
- c) anbringelse på og/eller i en komponent, så som fibrer, superabsorbenter, et nett, en veke og/eller
- 25 en vevnad, og/eller
- d) en streng av dispersjon av bakterier i og/eller på den ferdige hygieniske artikkel.

Mild tilførsel ved for eksempel ekstrusjon er en meget mild anbringelsesmetode sammenlignet med for eksempel
30 anbringelse ved sprøyting. Den mekaniske spenning på dispersjonen og derved bakteriene minimaliseres ved anvendelse av ekstrusjon.

Det viste seg imidlertid at sprøyting har en negativ virkning på bakterienes levedyktighet, mest sannsynlig pga.
35 høy mekanisk spenning på bakteriene under sprøyting.

Andre negative aspekter ved sprøyting ble åpenbare ved noen innledende forsøk utført av oppfinnerne. Disse ulemper belyses i den etterfølgende beskrivelse av disse forsøk.

Et av de innledende forsøk var å sprøyte kokosnøttsmør på en veke under fremstillingsprosessen av en tampong. Fett ble påført over hele veken. Men det var vanskelig å regulere mengden fett som ble påført på veken. Dessuten
5 fordelte sprøytedysen fett ujevnt, dvs. mer fett i sentrum av sprøyten og mindre i periferien, noe som resulterte i en ujevn fordeling av fett på veken. Dessuten måtte fett oppvarmes til ca. 40°C for å muliggjøre sprøyting (viskositeten måtte senkes). Et annet problem var
10 tilstopping av sprøytedysen. Under fremstilling ble maskindelenes dekket med varmt fett og derved glatt, og som en konsekvens var tampongmaskinen ute av stand til å brette veken til tamponger.

Et annet forsøk var å sprøyte fett på et konvensjonelt overflatelag av ikke-vevet, som etter påføring ble
15 påført på en tampong (uten overflatelag). Men i tillegg til de ovenfor beskrevne problemer med sprøyting gled tampongmaskinens rulle pga. det påførte fett under påføring av overflatelaget på tampongen.

Enda et annet forsøk var å påføre en dispersjon av bakterier i "Acosoup" (fra Karlshamns AB) i tamponger som ennå ikke var blitt komprimert. Dispersjonen ble påført manuelt inne i tampongene med en sprøyte. Men under komprimeringstrinnet ble dispersjonen presset ut av
20 tampongen idet fett var for hardt ved romtemperatur. Derfor ble tilsvarende forsøk utført med kokosnøttsmør, som var mye mykere ved romtemperatur enn "Acosoup". Idet dette fett spredde seg mer ut inne i tampongen ble det værende inne i tampongen under komprimeringen. Men pga. spredningen
25 av fett ble væskeabsorpsjonen til tampongens fibrer svekket.

Av disse forsøk ble det konkludert at sprøyting ikke var en ønskelig anbringelsesprosess.

Videre ble det konkludert at bærerens egenskaper er
35 viktig for oppnåelse av det ønskede produkt.

Bæreren letter anbringelsen og beskytter bakteriene i atskillige aspekter.

For det første reduserer bæreren den mekaniske spenning på bakteriene.

For det andre er det lettere å påføre en dispersjon enn for eksempel frysetørkede bakterier alene. I tillegg
5 funksjonerer bæreren som et klebemiddel mellom bakteriene og komponenten som bakteriene skal anbringes på.

For det tredje beskytter bæreren bakteriene mot, eller reduserer, kontakten mellom bakteriene og luft og fuktighet. Derved minskes risikoen for proteinoksidasjon av
10 bakteriene. En i det vesentlige hydrofobisk bærer beskytter også bakteriene mot kontakt med fuktighet og vann, og en bedre stabilitet av bakterier oppnås derved.

Mest foretrukket omfatter bæreren fettsyrer, dvs. at bæreren kan være et fett, en olje, en voks etc.

15 Fremfor alt er en bærer som omfatter fettsyrer hydrofobisk.

For det andre kan en bærer som omfatter fettsyrer foreligge både i smeltet, halvfast eller fast form. Det foretrekkes at bæreren er et fett i halvfast/fast form ved
20 normale betingelser, dvs. ved omgivelsestemperatur, idet den absorberende artikkel derved er lettere å håndtere for for eksempel brukeren. For å oppnå en homogen dispersjon tilsettes dessuten bakteriene fortrinnsvis til en bærer som enten er i den smeltede tilstand eller halvfast. En
25 halvfast substans er også lettere å håndtere, for eksempel å pumpe, under fremstillingen av den ovennevnte absorberende hygieniske artikkel.

For å muliggjøre frigjøring av bakteriene fra bæreren i bruk av den absorberende artikkel bør fettene være i
30 smeltet form ved bruk av den hygieniske artikkel. Således bør fettene fortrinnsvis ha en smeltetemperatur mellom ca. 25°C og 45°C, mer foretrukket 30-37°C. Dette smeltetemperaturområde foretrekkes også med hensyn til fremstilling og anbringelse av dispersjonen. Som kjent for
35 en fagmann på området overlever ikke bakteriene høy temperatur.

Når de melkesyredannende bakterier frigjøres i urogenitaltraktus formerer de seg, og fordelene med

melkesyredannende bakterier som er angitt innledningsvis og i EP 0 594 628 blir derved oppnådd.

I en foretrukket utførelsesform er bæreren i det minste delvis mettet fett med en viskositet på 200-20.000 mPas, mer foretrukket 1.000- 3.000 mPas, målt ved 30°C ved en skjærhastighet på 100 l/s med en konus (diameter 50 mm, 2°) og en smeltetemperatur på mellom ca. 25°C og 45°C, mer foretrukket 30-37°C.

Det anvendes med fordel fett som fortrinnsvis er i det minste delvis mettet for å minimalisere risikoen for fettoksidasjon.

Dispersjonen bør fortrinnsvis være minst halvfast ved driftstemperatur for å sikre lettvindt håndtering, så som pumping, av dispersjonen. I tillegg er fettets viskositet viktig for å oppnå en homogen dispersjon av bakterier i fett. Fettets viskositet påvirker selvfølgelig også bunnfellingen av bakteriene i dispersjonen.

En passende viskositet av bæreren er en måte å redusere bakteriebunnfelling i dispersjonen på. En ytterligere måte er ved tilsetning av et dispergeringsmiddel, så som et overflateaktivt stoff eller en sterisk stabilisator, og derved oppnå en stabil dispersjon med minimal bunnfelling.

Egnede overflateaktive stoffer er for eksempel polysorbater (Tween®).

Polymerer, så som polyakrylsyrer, kan anvendes som steriske stabilisatorer.

Fettets temperatur bør mest foretrukket være på eller under kroppstemperatur, dvs. 37°C, idet bakteriene lettere frigjøres (og rehydratiseres av kroppsvæsker) fra den hygieniske artikkel i bruk når fett er i dets smeltede tilstand.

Imidlertid bør fett hovedsakelig være i fast eller halvfast tilstand ved omgivelsestemperatur (ca. 20-25°C), idet den hygieniske artikkel er lettere å håndtere for eksempel brukeren dersom fett ikke flyter eller søler omkring. Tapet av dispersjon av bakterier under håndtering av artikkelen minskes derved også.

Som følge av disse årsaker er fettene i det vesentlige fast under 25°C og har en smeltepunkttemperatur på mellom 25°C og 45°C, mer foretrukket 30-37°C. Mer foretrukket inneholder fettene 15-70% fast fase ved 20°C og 0-30% ved 30°C.

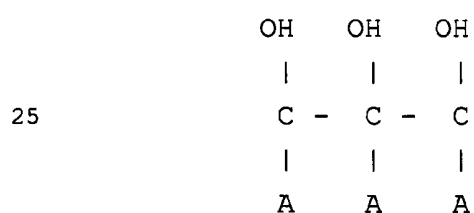
Ved hensyn til vedheft er det bedre å anvende fett som er halvfast ved omgivelsestemperatur, heller enn et fast fett.

Det foretrekkes å anvende fett med en jevn smeltekurve. Dette kan oppnås ved å anvende fett som omfatter en blanding av fett med forskjellige smeltepunkter. For eksempel en blanding av mono-, di- og triglyserider, som kan oppnås enten ved forestring av fettsyrer av naturlig opprinnelse ved glyserol eller ved omestring av naturlig fett.

De rene mono-, di- eller triglyserider kan også anvendes.

Fettet kan være av vegetabilsk eller animalsk opprinnelse.

Et triglyserid med følgende generelle formel kan fortrinnsvis anvendes:



Substituenten A kan for eksempel være én av eller en kombinasjon av C₆, C₈, C₁₀, C₁₂, C₁₄, C₁₆, C₁₈, C₂₀, C₂₂ og/eller C₂₄ (C_n betyr en karbonforbindelse som inneholder n karbonatomer). En kombinasjon av forskjellige substituentene resulterer i forskjellige forskjellige smeltepunkter, og dersom substituentene velges passende er resultatet en jevn smeltekurve.

Egnet fett er Akosoft® 36 fra Karlshamns AB.

Bakteriene anbringes fortrinnsvis som et trinn i fremstillingen av den hygieniske artikkel. Det kan være som

et separat trinn eller en kombinasjon med et annet trinn i fremstillingsprosessen. Videre bør bakteriene, for å oppnå optimal beskyttelse av bakteriene, fortrinnsvis anbringes på en slik måte at en større del av bakteriene holdes inne i den ferdige hygieniske artikkel.

Anbringelsen kan være på og/eller i fibrer, superabsorbenter, et nett, en veke og/eller en vevnad.

Dispersjonen av bakterier anbringes fortrinnsvis på en vevnad eller en veke i fremstillingen av en tampong. Mest foretrukket er anbringelsen på et nett.

Bæreren er fortrinnsvis i det vesentlige hydrofobisk og bør derved omfatte bare en del av den ferdige hygieniske artikkel idet absorpsjonen ellers vil kunne bli forstyrret. Kroppsvæskene, så som menstruasjonsvæske eller urin, som skal absorberes av den hygieniske artikkel, er i det vesentlige hydrofile, og dersom en stor del av artikkelen gjøres hydrofobisk vil kroppsvæsken bli avstøtt og absorpsjonen redusert. For derfor å bibeholde den hygieniske artikkels absorberende egenskaper bør mengden og arealet og volumet av anbrakt bærer minimaliseres. Dispersjonen anbringes derfor fortrinnsvis i minst én prikk, flekk og/eller kontinuerlig eller diskontinuerlig streng (inkludert et lag eller en film).

Men det foretrekkes at dispersjonen danner minst én kontinuerlig eller diskontinuerlig streng i og/eller på den ferdige hygieniske artikkel.

Dessuten foretrekkes en streng fra synspunktet bakterieoverlevelse. Bakteriene i strengen er omgitt av mer bæreremateriale enn om dispersjonen spres over et større areal eller volum ved for eksempel sprøyting, og avstanden mellom en bakterie og en annen er kortere. Derved bedrer anbringelse av dispersjon av bakterier i en streng holdbarheten til den hygieniske artikkel i følge oppfinnelsen.

Strengen er fortrinnsvis ca 0,1-50 mm i diameter, mer foretrukket 0,5-5 mm.

I tillegg vil det kunne være fordelaktig å anbringe en bølgeformet streng. I en tampong vil det derved for

eksempel kunne oppnås en kontrollert frigjøringseffekt. Dersom bølgeformede strenger anbringes på en veke på tvers av vekens bevegelsesretning (dvs. diskontinuerlig anbringelse av atskillige kontinuerlige strenger), vil
5 dispersjonen bli fordelt fra overflaten til midten av den ferdige tampong. Derved frigjøres bakteriene nærmest overflaten først, og bakteriene i midten frigjøres sist.

Mengden fett er også viktig, foruten de ovennevnte absorberende egenskaper, for fremstillingsprosessen. Dersom
10 det anvendes for mye fett er det kanskje ikke mulig å danne den interesserende hygieniske artikkel i konvensjonelt maskineri som anvendes for det formål. En absorberende hygienisk artikkels absorberende egenskaper svekkes som nevnt også av en stor mengde fett.

15 Andre tilsetningsmidler som er kjente for fagfolk på området kan også tilsettes til dispersjonen.

For eksempel kan fargestoffer og pigmenter tilsettes. For eksempel kan det anvendes metalloksider, og for eksempel resulterer sinkoksid og titanoksid i en dispersjon
20 med hvit farge. Disse substanser maskerer bakterienes generelt gulaktige farge.

Ca. 0,1-10 vektprosent sinkoksid, titanoksid eller en blanding av disse kan tilsettes til dispersjonen.

Tilsetningen av sinkoksid, titanoksid eller en
25 blanding av disse påvirker dispersjonens konsistens og gjør den mer egnet for fremgangsmåten i følge oppfinnelsen.

Næringsstoffer for å øke overlevelsen og reproduksjonen av bakterier og deres dannelselse av melkesyre og andre metabolitter kan også tilsettes til dispersjonen.
30 Egnede næringsstoffer er for eksempel fermenterbare karbohydrater, så som laktulose, maltodekstrin, dekstrose, fruktose, maltose, glukose, arabinose, manose, galaktose, salisin etc. Vitamin B, vitamin E og komplekser derav er også egnet som næringsstoffer.

35 Ca. 1-30 vektprosent næringsstoffer kan tilsettes til dispersjonen.

De melkesyredannende bakterier har fortrinnsvis sin opprinnelse fra urogenitaltraktus hos en frisk kvinne med en normal flora av mikroorganismer.

Egnete melkesyredannende bakterier velges for eksempel
 5 blant bakteriestammene *Pediococcus*, *Lactobacillus*,
Leuconostoc, *Lactococcus*, *Aerococcus*, *Alloiococcus*, *Carnobacterium*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Tetragenococcus* og *Vagococcus*.

Videre er bakteriene foretrukket valgt blant gruppen
 10 av bakterie stammer av *Pediococcus*, *Lactobacillus* og *Leuconostoc*.

Særlig egnete bakterier er *P. acidilacti*, *P. pentosaceus*, *P. urinae*, *L. acidophilus*, *L. cristipatus*, *L. gasseri*, *L. vaginalis*, *L. mucosae*, *L. paracasei*, *L. plantarum*,
 15 *L. jensenii*, *L. casei*, *L. casei subsp. rhamnosus*, *L. fermentum* og *L. johsonii*.

Fortrinnsvis anvendes det ifølge den foreliggende oppfinnelse en kombinasjon av noen av disse bakteriearter. Det er kjent på området at en kombinasjon av forskjellige
 20 bakterier forkorter en bakteries utviklingstid, noe som resulterer i hurtig bakterievekst.

Bakteriene frysetørkes fortrinnsvis før de dispergeres i bæreren. Frysetørking er en meget mild prosess sammenlignet med for eksempel ordinær forstøvningstørking. Frysetørking er for eksempel god for bevaring av proteinstruktur. Det er også kjent for en fagmann på området at forskjellige tilsetningsmidler kan blandes med bakteriene før frysetørking. Slike tilsetningsmidler kan for eksempel
 25 være karbohydrater, men andre tilsetningsmidler er også mulige.
 30

Etter frysetørking og før dispergering i bæreren er det sile eller male forsiktig de frysetørkede bakterier for å oppnå en jevn partikkelstørrelse og redusere bakterieagglomerering. Agglomerater kan ellers bli hengende fast i ekstrusjonsdysen. En jevnere dispersjon oppnås også med en
 35 mindre bakteriepartikkelstørrelse.

Ca. 0,1-40 vektprosent frysetørkede bakterier tilsettes fortrinnsvis til bæreren.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er særlig velegnet for industriell praksis. Dispersjonen av bakterier er lett å håndtere, for eksempel å pumpe, og beskytter bakteriene slik som beskrevet ovenfor.

5 Oppfinnelsen vedrører også en fremgangsmåte til fremstilling av en absorberende hygienisk artikkel, for eksempel en tampong, et bind eller et truseinnlegg, omfattende levedyktige melkesyredannende bakterier, hvorved bakteriene dispergeres i en i det vesentlige hydrofobisk
10 bærer og anbringes ved en anbringelsesmetode på og/eller i minst en komponent som skal utgjøre en del av den ferdige artikkel og hvorved komponenten(e) er fibrer, superabsorbenter, et nett, en veke og/eller en vevnad. Anbringelsen kan for eksempel være ved sprøyting eller mild
15 tilførsel (for eksempel kontinuerlig eller diskontinuerlig ekstrusjon).

Videre vedrører den foreliggende oppfinnelse en absorberende hygienisk artikkel fremstilt ifølge en vilkårlig av de ovenfor beskrevne fremgangsmåter.

20 En absorberende hygienisk artikkel som omfatter minst én kontinuerlig eller diskontinuerlig streng av bakterier dispergert i en i det vesentlig hydrofobisk bærer er også innenfor rammen av oppfinnelsen.

Oppfinnelsen vil nå bli belyst ved hjelp av de
25 etterfølgende eksempler.

Eksempel 1

30 Fremstilling av dispersjonen:

En frysetørket bakteriedam som inneholdt 17 vekt% *P. asidilaktisi* (ca. 950×10^9 cfu/g), 50 vekt% *L. kasei* (ca. 300×10^9 cfu/g), 24 vekt% *L. johnsonii* (ca. 300×10^9 cfu/g) og 9 vekt% *L. fermentum* (ca. 200×10^9 cfu/g) ble
35 anvendt. Den totale mengde i bakteriedammen var ca. 460×10^9 cfu/g (cfu = colony forming units).

De frysetørkede bakterier ble malt i en hammermølle og siktet gjennom 0,75 mm. Analyse viste at ca. 98% av bakteriene hadde en partikkelstørrelse mindre enn 0,35 mm.

Akosoft® 36 fra karlshamns AB ble anvendt som bærer.
5 Akosoft® 36 er et vegetabilsk fett fra kokosnøtten. Smelte-temperaturen er ca. 32-36°C. Dessuten har Akosoft® 36 en meget jevn smeltekurve,

Fettet ble først smeltet ved ca. 50-70°C og ble deretter langsomt avkjølt til 30-38°C for å sikre en
10 homogen masse.

5 g Tween® 80 (polysorbat 80) ble blandet med 1.000 g Akosoft® 36.

95 g frysetørkede bakterier ble deretter tilsatt til fett under omrøring ved en temperatur på 30-38°C.

15 Dispersjonen ble deretter langsomt avkjølt til ca. 20-30°C. Dispersjonen ble omrørt med regulære intervaller under avkjøling. Dersom kjøleprosessen er for hurtig dannes store fettkrystaller, noe som resulterer i en dispersjon med en hardere konsistens.

20 Dispersjonen ble deretter lagret ved 4-8°C.
Anbringelse:

Dispersjonen ble temperert til ca. 20-30°C før anbringelse. Derved hadde dispersjonen en temperatur på ca. 20-30°C under anbringelse.

25 Pumpingen av dispersjonen ble utført under anvendelse av en hydraulisk stempelpumpe. Denne pumpe foretrekkes idet den ikke påvirker dispersjonen mekanisk.

Dispersjonen ble anbrakt gjennom en dyse ved en diameter på 0,78 mm. og ekstrudert på nettet (henover
30 bevegelsesretningen for nettet) like før bretteing av det til en veke.

Tampongen blir deretter fremstilt på konvensjonelle måter.

Mengden dispersjon som blir tilsatt på nettet
35 tilsvarte ca. 150 mg (6×10^9 cfu) i hver tampong (ca. 20 cm veke).

Eksempel 2**Absorbsjonstest:**

Absorbsjonen til en tampong med en streng av
 5 dispersjon av bakterier, som var anbrakt manuelt i veken
 før fremstilling av tampongen, ble evaluert ved å benytte
 følgende testmetode.

Hver tampong omfatter ca. 150 mg Akosoft® 36.

Hver tampong ble veid og dyppet i 15 sekunder i en
 10 kunstig menstruasjonsvæske ved en temperatur på 23°C eller
 37°C. Deretter hang tampongen fritt i ett minutt og ble
 deretter veid igjen. Mengden væske som ble absorbert av
 tampongen ble beregnet.

Resultatene for tampongen med en streng av dispersjon
 15 av bakterier ifølge oppfinnelsen ble sammenlignet med en
 ordinær tampong uten dispersjon av bakterier.

Tabell 1

Prøve	Med fett		Uten fett
	23°C [g væske/ g tampong]	37°C [g væske/ g tampong]	23°C [g væske/ g tampong]
1	8,12	10,8	7,01
2	5,23	10,08	7,46
3	5,40	9,96	7,61
4	7,07	12,28	7,19
5	7,88	10,25	7,08

20

Det ble iaktatt at absorbsjonen ble forsinket ved
 23°C for tampongen med dispersjon av bakterier. Dette var
 ikke tilfellet ved 37°C i det fettete smeltet ved denne
 temperatur.

25 Som det kan sees av tabellen er det ingen differanse i
 absorbsjon når dispersjonen av bakterier tilsettes ifølge
 oppfinnelsen.

Eksempel 3

Anbringelse av en dispersjon av bakterier ble utført både manuelt og ifølge oppfinnelsen, dvs. som et trinn i en industriell tampongfremstillingsprosess.

Bæreren som ble anvendt i dispersjonen var Akosoft® 36 fra Karlshamns AB.

Dispersjonen inneholdt ca. 9 vekt% bakterier. Bakterieblandingen inneholdt ca. 460×10^9 cfu/g bakterier. Ca. 150 mg dispersjon ble anbrakt i tampongen. Dette tilsvarer 14 mg bakterier som omfatter ca. 6×10^9 cfu.

A) manuell anbringelse ble utført ved anvendelse av en sprøyte med en dysediameter på 1 mm. Veken ble åpnet, og en kontinuerlig streng av dispersjon ble anbrakt manuelt inne i veken. Veken ble komprimert mellom to ruller, og en tampong ble fremstilt i det ordinære tampong fremstillingsmaskineri.

B) Anbringelse ved ekstrusjon av dispersjonen av bakterier ifølge den foreliggende oppfinnelse ble gjort på et nett under tampong fremstillingen.

Tampongene ble lagret ved romtemperatur (ca. 22°C) i opp til åtte måneder.

Tabell 2

25

Lagring ved romtemperatur [måneder]	Manuell anbringelse (A) [cfu]	Anbringelse ved ekstrusjon (B) [cfu]
0	$4,4 \times 10^8$ (100%)	$4,3 \times 10^8$ (100%)
1	$9,7 \times 10^7$ (22%)	-
2	-	$8,2 \times 10^7$ (19%)
3,5	-	$2,4 \times 10^7$ (5,6%)
4,5	$4,4 \times 10^7$ (10%)	-
5,5	$1,2 \times 10^7$ (2,7%)	-
8	-	$5,2 \times 10^6$ (1,2%)

Som det kan sees av tabell 2 er det ingen vesentlig forskjell med hensyn til stabilitet av bakterielevedyktighet når de to anbringelsesmetoder sammenlignes. Således reduserer ikke fremgangsmåten ifølge
5 oppfinnelsen bakterieaktivitet, og derfor har den resulterende tampong en lang holdbarhet.

Ekstrapolering av disse resultater gir at minst ca. 0,5-1% (ca. $2-4 \times 10^6$) av bakteriene fremdeles er i live etter ett års lagring ved romtemperatur. Denne mengde er
10 tilstrekkelig til å sørge for den ønskede terapeutiske effekt, dvs. bevaring og/eller regenerering av en normal flora av mikroorganismer i urogenital traktus.

Patentkrav

1. Fremgangsmåte til fremstilling av en absorberende
hygienisk artikkel som omfatter melkesyredannende
5 bakterier, k a r a k t e r i s e r t v e d at den
omfatter følgende trinn:
 - dispergering av levedyktige melkesyredannende
bakterier i en vesentlig hydrofobisk bærer,
resulterende i en dispersjon av bakterier,
 - 10 - anbringelse av dispersjonen av bakterier ved
kontinuerlig eller diskontinuerlig ekstrudering på
og/eller i minst én komponent som skal utgjøre en del
av den ferdige artikkel, som frembringer minst én
kontinuerlig og/eller diskontinuerlig
 - 15 dispergeringsstreng av bakterier på og/eller i den
ferdige hygieniske artikkel.
2. Fremgangsmåte i samsvar med krav 1, hvor den
absorberende hygieniske artikkel er en tampong.
20
3. Fremgangsmåte i samsvar med krav 1, hvor den
absorberende hygieniske artikkel er et bind.
4. Fremgangsmåte i samsvar med krav 1, hvor den
25 absorberende hygieniske artikkel er et truseinnlegg.
5. Fremgangsmåte i samsvar med et eller flere av kravene 1-
4, hvor nevnte minst ene komponent velges blant cellulose-
og/eller viskosefibrer, superabsorbenter, et nett, en
30 strimmel og et stoff.
6. Fremgangsmåte i samsvar med et eller flere av kravene 1-
5, hvor strengen er bølgeformet og tilveiebringer en
kontrollert bakteriefrigjørelse.
35
7. Fremgangsmåte i samsvar med et eller flere av kravene 1-
6, hvor bæreren omfatter fettsyrer.

8. Fremgangsmåte i samsvar med krav 7, hvor bæreren er et i det minste delvis mettet fett med en viskositet på 200-20.000 mPas målt ved 30°C ved en skjærhastighet på 100 l/s og en smelte-temperatur på mellom ca. 25°C og 45°C.
- 5
9. Fremgangsmåte i samsvar med et eller flere av kravene 1-8, hvor dispersjonen av bakterier omfatter et dispergeringsmiddel.
- 10
10. Fremgangsmåte i samsvar med et eller flere av kravene 1-9, hvor dispersjonen av bakterier omfatter et fargestoff eller et pigment.
11. Fremgangsmåte i samsvar med krav 10, hvor nevnte
- 15
- fargestoff eller pigmentet er et metalloksid.
12. Fremgangsmåte i samsvar med et eller flere av kravene 1-11, hvor dispersjonen av bakterier inneholder minst et næringsstoff for bakteriene.
- 20
13. Fremgangsmåte i samsvar med et eller flere av kravene 1-12, hvor bakteriene har sin opprinnelse fra urogenitaltraktus hos en kvinne med en normal flora av mikroorganismer.
- 25
14. Fremgangsmåte i samsvar med et eller flere av kravene 1-13, hvor bakteriene velges blant bakteriestammene *Pediococcus*, *Lactobacillus* og *Leuconostoc*.
- 30
15. Fremgangsmåte i samsvar med et eller flere av kravene 1-14, hvor bakteriene frysetørkes.
16. Absorberende hygienisk artikkel omfattende melkesyreproduserende bakterier,
- 35
- k a r a k t e r i s e r t v e d at levedyktige melkesyreproduserende bakterier dispergeres i en vesentlig hydrofobisk bærer, og at dispersjonen av bakterier danner

minst en kontinuerlig eller diskontinuerlig streng på
og/eller i den ferdige hygieniske artikkel.

17. Absorberende hygienisk artikkel i samsvar med krav 16,
5 hvor den absorberende hygieniske artikkel er en tampong.

18. Absorberende hygienisk artikkel i samsvar med krav 16,
hvor den absorberende hygieniske artikkel er et bind.

10 19. Absorberende hygienisk artikkel i samsvar med krav 16,
hvor den absorberende hygieniske artikkel er et
truseinnlegg.

20. Absorberende hygienisk artikkel i samsvar med et eller
15 flere av kravene 16-19, hvor den vesentlig hydrofobiske
bærer omfatter fettsyrer.

21. Absorberende hygienisk artikkel i samsvar med krav 20,
hvor bæreren er i det minste delvis mettet fett med en
20 viskositet på 200-20.000 mPas målt ved 30°C ved en
skjørhastighet på 100 l/s og en smeltetemperatur på mellom
ca. 25°C og 45°C.

22. Absorberende hygieniske artikkel i samsvar med et eller
25 flere av kravene 16-21, hvor dispersjonen av bakterier
omfatter et fargestoff eller et pigment.

23. Absorberende hygieniske artikkel i samsvar med et eller
flere av kravene 16-22, hvor dispersjonen av bakterier
30 omfatter næringsstoffer for bakteriene.

24. Absorberende hygieniske artikkel i samsvar med et eller
flere av kravene 16-23, hvor bakteriene har sin opprinnelse
fra urogenitaltraktus hos en kvinne med en normal flora av
35 mikroorganismer.

25. Absorberende hygieniske artikkel i samsvar med et eller flere av kravene 16-24, hvor bakteriene er valgt blant bakteriestammene *Pediococcus*, *Lactobacillus* og *Leuconostoc*.

- 5 26. Absorberende hygieniske artikkel i samsvar med et eller flere av kravene 16-25, hvor bakteriene er frysetørket.