



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0025578

(51)⁷ A61K 8/365; A61K 8/23; A61Q 11/00; (13) B
A61K 8/67; A61K 8/73; A61K 8/81;
A61K 31/155; A61K 8/43

(21) 1-2016-02929

(22) 08/05/2015

(86) PCT/EP2015/060260 08/05/2015

(87) WO2016/112998 21/07/2016

(45) 25/09/2020 390

(43) 26/02/2018 359A

(73) CURASEPT ADS S.R.L. (IT)

Via G. Parini, 19/A I-20147 Saronno, VARESE, Italy

(72) BOIOCCHI, Lorenzo (IT).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CHẾ PHẨM SÚC MIỆNG

(57) Sáng chế đề cập đến hệ chống biến màu dùng cho chế phẩm súc miệng dựa trên clohexidin và bộc lộ ứng dụng của nó trong lĩnh vực điều trị và/hoặc ngăn ngừa. Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm súc miệng chứa hệ chống biến màu này và bộc lộ phương pháp để ngăn ngừa và xử lý thẩm mỹ mảng bám bằng cách sử dụng chế phẩm súc miệng này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hệ chống biến màu dùng cho chế phẩm súc miệng dựa trên clohexidin. Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm súc miệng chứa hệ chống biến màu này và bộc lộ phương pháp ngăn ngừa và xử lý thẩm mỹ mảng bám bằng cách sử dụng chế phẩm súc miệng này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Clohexidin đã được biết đến trên hai mươi năm dưới dạng chuẩn vàng nhờ hoạt tính chống mảng bám và kháng khuẩn của nó.

Hợp chất này thực tế có thể ức chế sự hình thành mảng bám mới và làm phân rã các lớp đã lắng đọng trên bề mặt răng hoạt động trên nền của nó nhờ cơ chế cạnh tranh của nó với các ion canxi.

Chế phẩm súc miệng dựa trên clohexidin rất hữu dụng trong việc điều trị các bệnh nha chu và để tăng cường quá trình hàn gắn sau phẫu thuật.

Tác dụng sát trùng của clohexidin là nhờ khả năng tạo ra các liên kết hóa học của nó với các nhóm anion (nhóm phosphat, sulfat, carboxyl) có mặt ở mức thành tế bào vi khuẩn và khả năng gây ra sự gia tăng đáng kể độ thấm của thành tế bào và sự thay đổi cân bằng thẩm thấu.

Tuy nhiên, clohexidin có hạn chế chính là gây ra sự ngả màu hơi nâu trên bề mặt răng cũng như trên bộ phận giả và lưỡi, làm giảm đáng kể sự hài lòng của bệnh nhân.

Để khắc phục vấn đề này, các hệ chống biến màu (anti-discolorant system - ADS) đã được phát triển, bao gồm việc bổ sung natri metabisulphit vào chế phẩm clohexidin, để lợi dụng tính chất của nó là ngăn ngừa phản ứng Maillard, và axit ascorbic, mà cản trở sự tạo thành hợp chất hữu cơ sắt (III) disulfua.

EP 2614812 mô tả chế phẩm súc miệng chống sự hình thành mảng bám và sự biến màu chứa clohexidin hoặc muối hoặc phức của nó, muối metabisulfit của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, axit ascorbic và axit hyaluronic hoặc muối hoặc phức của nó.

Tuy nhiên, vẫn còn nhu cầu về chế phẩm súc miệng cải tiến, có thể giải quyết vấn đề về sự biến màu răng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện rằng hỗn hợp muối metabisulfit của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, axit ascorbic hoặc muối kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ của nó, axit hyaluronic hoặc muối của nó và polyvinylpyrrolidon-vinylaxetat có thể được sử dụng làm hệ chống biến màu cải tiến trong chế phẩm súc miệng dựa trên clohexidin.

Sáng chế đề cập đến hệ chống biến màu dùng cho chế phẩm súc miệng dựa trên clohexidin.

Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm súc miệng chứa sản phẩm này.

Sáng chế cũng bộc lộ quy trình sản xuất chế phẩm súc miệng dựa trên clohexidin và chứa hệ chống biến màu theo sáng chế.

Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp ngăn ngừa và điều trị mảng bám bao gồm việc sử dụng chế phẩm súc miệng theo sáng chế.

Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp thẩm mỹ ngăn ngừa và điều trị mảng bám bao gồm việc sử dụng chế phẩm súc miệng theo sáng chế.

Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp ngăn ngừa các vết ố trên bề mặt răng bao gồm việc sử dụng chế phẩm súc miệng theo sáng chế.

Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp thẩm mỹ ngăn ngừa các vết ố trên bề mặt răng bao gồm việc sử dụng chế phẩm súc miệng theo sáng chế.

Ngoài ra, bản mô tả bộc lộ việc sử dụng chế phẩm súc miệng theo sáng chế để bảo vệ nướu và niêm mạc miệng và để ngăn ngừa và điều trị bệnh viêm nướu.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig. 1 thể hiện kết quả của thử nghiệm trên chế phẩm theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến hệ chống biến màu mà có thể được sử dụng để sản xuất chế phẩm súc miệng dựa trên clohexidin.

Cụ thể, theo sáng chế, chế phẩm súc miệng bao gồm lượng clohexidin nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,3% (khối lượng/khối lượng) và tốt hơn là từ khoảng 0,09% đến 0,25% (khối lượng/khối lượng).

Theo một phương án được ưu tiên, clohexidin có mặt với lượng khoảng 0,2% (khối lượng/khối lượng).

Clohexidin có thể có mặt ở dạng thông thường hoặc ở dạng muối hoặc phức của nó.

Muối có thể là clohexidin digluconat.

Hệ chống biến màu theo sáng chế được trình bày bằng chế phẩm chứa: muối metabisulfit của của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, axit ascorbic hoặc muối kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ của nó, axit hyaluronic hoặc muối của nó và polyvinylpyrrolidon-vinylaxetat.

Cụ thể, muối metabisulfit này có thể có mặt với lượng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% và tốt hơn là từ khoảng 0,15% đến khoảng 0,28% (khối lượng/tổng thể tích chế phẩm súc miệng).

Theo một phương án được ưu tiên, muối metabisulfit này là natri metabisulfit.

Theo một phương án cụ thể, axit ascorbic hoặc muối nêu trên có thể được thay thế, một phần hoặc hoàn toàn, bằng axit xitric và/hoặc muối kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ của nó.

Chẳng hạn, natri xitrat tribazơ có thể được sử dụng.

Theo một phương án được ưu tiên, axit ascorbic và muối của nó, có thể có mặt với lượng từ khoảng 1,0% đến khoảng 1,5% và tốt hơn là từ khoảng 1,0% đến khoảng 1,2% (tổng khối lượng của axit và muối/tổng thể tích chế phẩm súc miệng).

Theo một phương án được ưu tiên khác, axit xitric có thể có mặt với lượng từ khoảng 0,01% đến khoảng 0,02% (khối lượng/tổng thể tích chế phẩm súc miệng), trong khi đó nếu có mặt, muối xitrat có thể có mặt với lượng từ khoảng 0,8% đến khoảng 2,0% và tốt hơn là khoảng 1% đến khoảng 1,5% (khối lượng/tổng thể tích chế phẩm súc miệng).

Axit hyaluronic có thể có mặt ở dạng muối natri hoặc kali hoặc hỗn hợp của hai muối này.

Tốt hơn, nếu axit hyaluronic hoặc muối hyaluronat có mặt với lượng từ khoảng 0,01% đến khoảng 1,5% và tốt hơn là từ khoảng 0,05% đến khoảng 1,2% (khối lượng/tổng thể tích chế phẩm súc miệng).

Chế phẩm súc miệng theo sáng chế có thể chứa thêm chất phụ gia như: chất tạo ngọt và/hoặc chất tạo hương vị, nguồn flo, chất làm ẩm, chất bảo quản, chất hoạt động bề mặt, chất điều chỉnh độ pH, chất tạo màu.

Tốt hơn nếu, chất tạo hương vị có mặt với lượng từ khoảng 0,05-0,15% (khối lượng/tổng thể tích chế phẩm súc miệng) và có thể được chọn từ nhóm gồm bạc hà cay, menthol, anethol, bạc hà viridis, quế, đinh hương, khuynh diệp, v.v..

Chất tạo ngọt có thể có mặt với lượng từ khoảng 6-10% (khối lượng/tổng thể tích chế phẩm súc miệng).

Chất tạo ngọt có thể được chọn từ nhóm gồm đường không gây sâu răng như xylitol, sacarin hoặc muối kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ của chúng, axesulfam hoặc muối kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ của chúng, sucraloza, chất chiết cỏ ngọt.

Nguồn flo có thể là florua hoặc muối kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ của chúng.

Chất làm ẩm có thể có mặt với lượng từ khoảng 0,1-0,2% (khối lượng/tổng thể tích chế phẩm súc miệng).

Tốt hơn, nếu chất làm ẩm có thể được chọn từ nhóm gồm sorbitol, glyxerin hoặc propylen glycol.

Chất bảo quản có thể được chọn từ nhóm gồm các benzoat, phenoxyetanol, clophenesin.

Chất hoạt động bề mặt có mặt với lượng từ khoảng 1,0-3% (khối lượng/tổng thể tích chế phẩm súc miệng).

Chất hoạt động bề mặt có thể được chọn từ nhóm gồm dầu thầu dầu hydro hóa PEG40, Poloxame 407 hoặc chất hoạt động bề mặt khác thích hợp cho các mục đích của sáng chế.

Chất điều chỉnh độ pH có thể được chọn từ nhóm gồm axit xitric và muối của nó, như muối natri.

Chất tạo màu có thể có mặt với lượng từ khoảng 0,0005-0,001% (khối lượng/tổng thể tích chế phẩm súc miệng) được chọn trong số các chất thích hợp để dùng trong lĩnh vực này, chẳng hạn như CI 1940, CIU 42090, CI 17200.

Polyvinylpirolidon-vinylaxetat theo sáng chế có thể có mặt với lượng từ khoảng 0,02% đến khoảng 0,5% (khối lượng/tổng khối lượng của chế phẩm súc miệng).

Tốt hơn, nếu polyvinylpirolidon-vinylaxetat có thể có mặt với lượng từ khoảng 0,02% đến khoảng 0,5%, tốt hơn là khoảng 0,15% đến khoảng 0,2% và tốt hơn nữa nếu nó có mặt với lượng từ khoảng 0,09% đến khoảng 0,12% (khối lượng/tổng khối lượng của chế phẩm súc miệng).

Như đã chỉ ra trên đây, chế phẩm súc miệng chứa hệ chống biến màu được bộc lộ là đối tượng tiếp theo của sáng chế.

Sáng chế bộc lộ quy trình sản xuất chế phẩm súc miệng dựa trên clohexidin và chứa hệ chống biến màu theo sáng chế.

Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp ngăn ngừa và điều trị mảng bám bao gồm việc sử dụng chế phẩm súc miệng được mô tả ở đây.

Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp thẩm mỹ ngăn ngừa và điều trị mảng bám bao gồm việc sử dụng chế phẩm súc miệng theo sáng chế.

Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp ngăn ngừa các vết ô trên bề mặt răng bao gồm việc sử dụng chế phẩm súc miệng theo sáng chế.

Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp thẩm mỹ để điều trị các vết ô trên bề mặt răng bao gồm việc sử dụng chế phẩm súc miệng theo sáng chế.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng chế phẩm súc miệng theo sáng chế để ngăn ngừa và điều trị mảng bám.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng chế phẩm súc miệng theo sáng chế để ngăn ngừa và xử lý thẩm mỹ mảng bám.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng chế phẩm súc miệng theo sáng chế để ngăn ngừa các vết ô trên bề mặt răng.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng chế phẩm súc miệng theo sáng chế để ngăn ngừa về mặt thẩm mỹ các vết ô trên bề mặt răng.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng chế phẩm súc miệng theo sáng chế để ngăn ngừa, bảo vệ và điều trị bệnh viêm nướu.

Cụ thể, việc sử dụng chế phẩm súc miệng được bộc lộ một lần hoặc hai lần một ngày trong ít nhất một phút và trong khoảng thời gian từ 7 đến 15 ngày có thể hữu dụng trong việc ngăn ngừa và điều trị mảng bám và/hoặc bệnh viêm nướu, trong việc ngăn ngừa sự phát triển của vi khuẩn, dưới dạng chất chống vi khuẩn.

Chế phẩm súc miệng theo sáng chế có thể được sử dụng trong việc điều trị bệnh viêm nha chu khi được sử dụng một hoặc hai lần một ngày trong ít nhất một phút và trong khoảng thời gian từ 7 đến 15 ngày với nồng độ 0,2% tiếp theo là sử dụng một hoặc hai lần một ngày trong ít nhất một phút trong khoảng 21 ngày với nồng độ 0,12%.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng polyvinylpyrrolidon-vinylaxetat kết hợp với clohexidin trong chế phẩm súc miệng để điều trị hoặc ngăn ngừa sự hình thành mảng bám.

Ví dụ thực hiện sáng chế**Ví dụ 1**

Theo phần mô tả trên đây, chế phẩm súc miệng có thể như sau:

THÀNH PHẦN	LƯỢNG
nước	q.b. đến 100%
đường	6-10%
chất làm ẩm	0,1-0,2%
chất hoạt động bề mặt	1,0-3%
Axit ascorbic	0,1-1,5% (khối lượng/thể tích)
Clohexidin digluconat	0,05-0,3% (khối lượng/khối lượng)
Copolyme PVP-VA	0,05-0,3%
natri hyaluronat	0,05-1,2%
chất thơm	0,05-0,15%
natri metabisulfit	0,1-0,5% (khối lượng/thể tích)
natri xitrat	1,0-1,5%
axit xitric	0,01-0,015
chất tạo màu	0,0005-0,0009%

Ví dụ 2

Mục đích của thử nghiệm lâm sàng là để đánh giá hiệu quả chống lại sự biến màu bởi chế phẩm súc miệng dùng trong nha khoa chứa 0,2% clohexidin, PVP-VA, axit hyaluronic và ADS® (hệ chống biến màu) so với chế phẩm súc miệng chỉ chứa 0,2% clohexidin và sản phẩm ADS®.

Vật liệu và phương pháp

17 tình nguyện viên được thu nạp cho thử nghiệm này, họ được chọn ở Clinica Universitaria tại IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi (Milan).

Bệnh nhân phải đáp ứng các yêu cầu sau:

1. Bệnh nhân phải có sức khỏe tốt, không có bệnh hệ thống;
2. Đồng ý tham gia nghiên cứu;
3. Trên 18 tuổi;
4. Không hút thuốc lá hoặc chỉ hút ít thuốc (ít hơn 5 điếu thuốc lá một ngày);
5. Vệ sinh miệng tốt với mức chỉ số mảng bám thấp (FMPS và FMBS $\leq 25\%$).

Trước khi thử nghiệm, các bệnh nhân được kiểm tra chuyên môn vệ sinh miệng, để loại bỏ mảng bám có thể có và sự biến màu đã có trên bề mặt răng. Đã chuẩn bị các gói giấu tên chỉ đánh dấu bằng hai chữ cái:

A:	chế phẩm súc miệng (HA + ADS)
B:	chế phẩm súc miệng (ADS)

Các bệnh nhân tình nguyện sau đó được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm và được trao hộp tương ứng với danh mục ngẫu nhiên này.

Các bệnh nhân được yêu cầu dùng vệ sinh miệng theo cách cơ học ở đoạn lục phân V, tức là chỉ ở các răng 33 đến 43 hàm dưới (tổng số 6 răng).

Ở các vùng còn lại, đối tượng tiếp tục chải răng nhưng không dùng kem đánh răng.

Mọi bệnh nhân được cho dùng bàn chải giống nhau: loại Curaprox 5460.

Do đó, các bệnh nhân thực hiện chu kỳ đầu tiên là súc miệng giữ chế phẩm trong miệng một phút, hai lần một ngày, trong 7 ngày, sau đó trở lại trung tâm nghiên cứu để đánh giá lâm sàng.

Ngay sau đó, phần vệ sinh miệng thứ hai được thực hiện, để loại bỏ sự biến màu và mảng bám đã hình thành, và bệnh nhân được yêu cầu trở lại sau 7 ngày nữa.

Với cùng mô hình như với chu kỳ súc miệng trước đó, bệnh nhân thực hiện chu kỳ súc miệng thứ hai với chế phẩm súc miệng mà chưa được cho dùng trong thu kỳ thứ nhất.

Trong lần thăm viếng thứ nhất ở thời điểm không (đường cơ bản) và sau 7 ngày, đã phát hiện chỉ số mảng bám (PI, theo Loe và Silness, 1964), chỉ số viêm nướu (GI, theo Loe, 1967) và chỉ số biến màu (SI, theo Lobene, 1968).

Thông tin được tập hợp về sự kiện hoặc vấn đề bất lợi bất kỳ xảy ra trong suốt quá trình nghiên cứu thông qua câu hỏi chất vấn.

Trong đó, các bệnh nhân cũng ghi chép về việc sử dụng các chất sinh màu như cà phê, trà, thuốc lá, rượu vang đỏ, rau bina và các rau xanh nói chung.

Ở mỗi phần, ảnh được chụp trong miệng để đánh giá về sự biến màu và thực hiện tương tự để đánh giá về mức độ biến màu. Việc đánh giá bằng chỉ số biến màu được thực hiện độc lập bởi 3 chuyên gia khác nhau.

Kết quả

Trong số 17 đối tượng tham gia, 4 người không tuân thủ quy trình vì họ thực hiện việc vệ sinh cơ học trong miệng trên vùng bị ảnh hưởng, và do đó bị loại. 13 người còn lại trong nghiên cứu hoàn thành chu kỳ súc miệng với việc tuân theo quy trình tốt.

Kết quả được thể hiện trên Fig. 1.

Về sự tích tụ mảng bám, cả hai loại chế phẩm súc miệng chứng tỏ là hữu hiệu trong việc tấn công mảng bám nha khoa, mà chủ yếu xuất hiện trong 7 ngày, dù không có bằng chứng cho thấy sự lắng đọng đáng kể bất kỳ đối với cả 2 chế phẩm súc miệng.

Ngay cả chỉ số viêm nướu cũng tương tự ở 2 chế phẩm súc miệng, nhưng trong trường hợp này đã phát hiện viêm chỉ ở một bệnh nhân thuộc nhóm A và hai bệnh nhân thuộc nhóm B.

Về chỉ số vết ố, đã phát hiện xu hướng ít biến màu hơn đối với chế phẩm súc miệng gồm ADS + axit hyaluronic + PVP-VA. Mức độ biến màu có xu hướng thấp cả đối với chế phẩm súc miệng chỉ gồm ADS, mà sự hữu hiệu của nó đã được biết đến trong thời gian dài.

	PI 7 ngày	GI 7 ngày	SI 7 ngày
Chế phẩm súc miệng A	1,3	0,3	0,2
Chế phẩm súc miệng B	1,4	0,2	0,4

Các giá trị PI, GI và SI đã được xác định có tính đến sự thay đổi ít nhất 30% các yếu tố nha khoa để tạo ra giá trị tương ứng với chỉ số theo thang đo tương ứng (giá trị 1, 2 hoặc 3). Chẳng hạn, ở đối tượng khỏe mạnh với 28 đơn vị nha khoa(răng) ít nhất 10 răng phải có sự biến màu nhẹ để được gán giá trị 1 trong chỉ số biến màu, nếu không thì chỉ được gán là 0.

Theo những nội dung trên đây, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ thấy được các ưu điểm mà hệ chống biến màu theo sáng chế tạo ra.

Đầu tiên, chế phẩm súc miệng chứa sản phẩm này đã chứng tỏ là hạn chế ở mức độ lớn hơn nhiều sự hình biến màu của bề mặt răng, so với chế phẩm súc miệng chứa hệ chống biến màu mà không bao gồm axit hyaluronic.

Khi polyvinylpirolidon-vinylaxetat cũng có mặt trong hệ chống biến màu theo sáng chế, đã quan sát thấy tác dụng hiệp đồng với clohexidin chống lại vi khuẩn và chống lại sự tạo thành màng sinh học của vi khuẩn.

Ngoài ra, cũng thấy rằng polyvinylpirolidon-vinylaxetat hoạt động hiệp đồng với axit hyaluronic trong việc tạo ra hàng rào cơ học, bảo vệ cả bề mặt răng và mô mềm (nướu và niêm mạc miệng).

Polyvinylpirolidon-vinylaxetat (PVP-VA) là thành phần an toàn: hiện tại không có phản ứng bất lợi sau khi dùng, PVP VA được sử dụng rộng rãi trên quy mô công nghiệp trong lĩnh vực mỹ phẩm, chế biến thực phẩm và y tế. Giá trị của liều hằng ngày chấp nhận được là cao (tức là, 50 mg/kg), và cao hơn nhiều so với các giá trị được thiết lập đối với thực phẩm và dược phẩm. Ngoài ra, thành phần này có độ hòa tan cao trong nước.

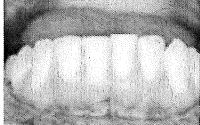
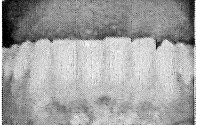
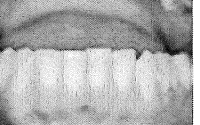
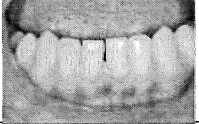
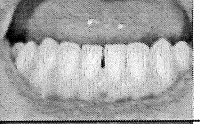
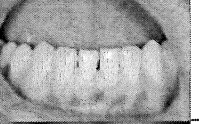
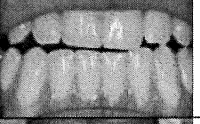
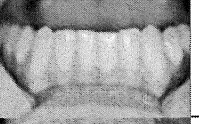
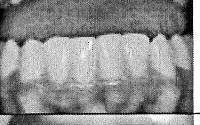
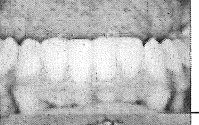
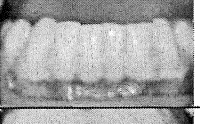
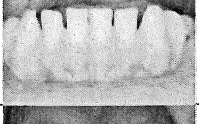
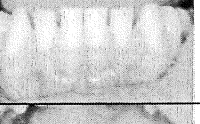
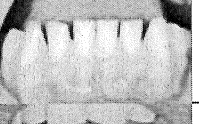
Bất ngờ là các tác dụng có lợi nêu trên đây đã được thông báo là không làm ảnh hưởng đến tác dụng kháng vi khuẩn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm súc miệng chứa clohexidin với lượng từ khoảng 0,01% đến 0,3% (khối lượng/khối lượng) và tốt hơn là từ khoảng 0,09% đến khoảng 0,25% (khối lượng/khối lượng), và hệ chống biến màu chứa muối metabisulfit của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, axit ascorbic hoặc muối kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ của nó, axit hyaluronic hoặc muối của nó và polyvinylpyrrolidon vinyl axetat, trong đó polyvinylpyrrolidon-vinyl axetat được đưa vào với lượng từ khoảng 0,02% đến khoảng 0,5% (khối lượng/tổng khối lượng của chế phẩm súc miệng), tốt hơn là với lượng từ khoảng 0,15% đến khoảng 0,2% và tốt hơn nữa là từ khoảng 0,09% đến khoảng 0,12% (khối lượng/tổng khối lượng của chế phẩm súc miệng).
2. Chế phẩm súc miệng theo điểm nêu trên, trong đó clohexidin ở dạng muối hoặc phức của nó.
3. Chế phẩm súc miệng theo điểm 1 hoặc 2, trong đó clohexidin ở dạng clohexidin digluconat.
4. Chế phẩm súc miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó muối metabisulfit được đưa vào với lượng từ khoảng 0,1% đến khoảng 0,5% và tốt hơn là từ khoảng 0,15% đến khoảng 0,28% (khối lượng/tổng thể tích chế phẩm súc miệng).
5. Chế phẩm súc miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó muối metabisulfit là natri metabisulfit.
6. Chế phẩm súc miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó axit ascorbic hoặc muối của nó có thể có mặt với lượng từ khoảng 1,0% đến khoảng 1,5% và tốt hơn là với lượng từ khoảng 1,0% đến khoảng 1,2% (tổng khối lượng axit và muối/tổng thể tích chế phẩm súc miệng).
7. Chế phẩm súc miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó axit ascorbic hoặc muối của nó có thể được thay thế, một phần hoặc hoàn toàn, bằng axit xitric hoặc muối kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ của nó.

- 8.** Chế phẩm súc miệng theo điểm 7, trong đó muối kim loại kiềm hoặc kiềm thổ của axit xitric là natri xitrat tribazơ.
- 9.** Chế phẩm súc miệng theo điểm 7 hoặc 8, trong đó axit xitric có thể có mặt với lượng từ khoảng 0,01% đến khoảng 0,02% (khối lượng/tổng thể tích chế phẩm súc miệng), trong khi đó nếu có mặt, muối xitrat có thể có mặt với lượng từ khoảng 0,8% đến khoảng 2,0% và tốt hơn là từ khoảng 1% đến khoảng 1,5% (khối lượng/tổng thể tích chế phẩm súc miệng).
- 10.** Chế phẩm súc miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó muối của axit hyaluronic có thể có mặt ở dạng muối natri hoặc muối kali hoặc hỗn hợp của hai muối này.
- 11.** Chế phẩm súc miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó axit hyaluronic hoặc muối của nó có mặt với lượng từ khoảng 0,01% đến khoảng 1,5% và tốt hơn là từ khoảng 0,05% đến khoảng 1,2% (khối lượng/tổng thể tích chế phẩm súc miệng).
- 12.** Chế phẩm súc miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó chế phẩm này còn bao gồm thêm một hoặc nhiều chất phụ gia sau: chất tạo ngọt và/hoặc chất tạo hương vị, nguồn flo, chất làm ẩm, chất bảo quản, chất hoạt động bề mặt, chất điều chỉnh độ pH, chất tạo màu.
- 13.** Chế phẩm súc miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó nguồn flo là florua hoặc muối kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ của nó.

FIG. 1

	Chu kỳ 1/mốc cơ sở	Chu kỳ 1/ 7 ngày	Chu kỳ 2/mốc cơ sở	Chu kỳ 2/ 7 ngày
Trường hợp 1				
Trường hợp 2				
Trường hợp 3				
Trường hợp 4				
Trường hợp 5				
Trường hợp 6				
Trường hợp 7	