

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**PrDentiCare™ Chlorhexidine Gluconate Oral Rinse 0.12%**

**Gluconate de chlorhexidine**

**Rince-bouche à 0,12%**

**Rince-bouche contre la gingivite**

AMD Medicom Inc.  
2555 Chemin de l'Aviation  
Pointe-Claire, Montréal, Québec  
Canada, H9P 2Z2  
[www.medicom.ca](http://www.medicom.ca)

Date de préparation : 28 mars, 2019

Numéro de contrôle : 223628

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### DentiCare™ Chlorhexidine Gluconate Oral Rinse 0.12%

Gluconate de chlorhexidine 0,12%

#### CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Rince-bouche contre la gingivite

#### ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE:

DentiCare Chlorhexidine Gluconate Oral Rinse 0.12% offre une activité antimicrobienne lors du rinçage de la bouche, et son effet se maintient entre les séances de rinçage. Un échantillon microbiologique de plaque dentaire a montré qu'une réduction générale du nombre de bactéries aérobiques et anaérobiques se produisait pendant les six mois d'utilisation clinique de rince-bouche au gluconate de chlorhexidine 0,12%. Le rinçage effectué au moyen du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine 0,12% inhibe l'accumulation et la maturation de la plaque dentaire en réduisant la présence de certains microbes considérés comme des pathogènes gingivaux, réduisant ainsi la gingivite. Le rince-bouche au gluconate de chlorhexidine 0,12% procure une activité antimicrobienne lors du rinçage et au cours des heures suivant son utilisation. Aucune modification significative liée à la sensibilité bactérienne, à la prolifération d'organismes potentiellement opportuns, ou autres modifications indésirables de la flore microbienne, n'a été observée après six mois d'utilisation du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine 0,12%. Trois (3) mois après avoir cessé à l'utilisation de ce produit, le nombre de bactéries sur la plaque dentaire s'est rétabli au niveau connu en période de prétraitement, et la sensibilité des bactéries au gluconate de chlorhexidine se trouvant dans la plaque demeura inchangée.

Des études menées auprès de sujets humains et d'animaux démontrent que toute forme de gluconate de chlorhexidine est faiblement absorbée par les organes gastrointestinaux.

Le gluconate de chlorhexidine est principalement évacué à travers les selles (environ 90%). Une quantité inférieure à 1% du gluconate de chlorhexidine ingéré par les sujets observés a été évacuée par l'urine.

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'utilisation de DentiCare Chlorhexidine Gluconate Oral Rinse 0.12% est appropriée dans le cadre d'un programme clinique se destinant au traitement de la gingivite d'intensité modérée à grave et aux méthodes de contrôle pour le saignement et l'inflammation des gencives entre les visites dentaires. Les patients souffrant de gingivite coexistant avec une parodontite doivent lire la section intitulée PRÉCAUTIONS.

#### CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation de DentiCare Chlorhexidine Gluconate Oral Rinse 0.12% est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au gluconate de chlorhexidine, à un composé en contenant ou à l'un de ses ingrédients.

## **MISES EN GARDE**

### **En période de grossesse**

Des études sur la reproduction et la fertilité ont été menées en lien avec le gluconate de chlorhexidine. Aucune évidence d'altération de la fécondité n'a été observée chez des rats mâles et femelles ayant reçu des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour. Aucune évidence d'effet nocif à l'égard du fœtus n'a été observée chez les rats et les lapins ayant reçu des doses respectives atteignant 300 mg/kg/jour et 40 mg/kg/jour. Ces doses sont environ 100, 300 et 40 fois supérieures à celles d'une personne qui ingèrerait 30 ml (2 bouchons bien remplis) de gluconate de chlorhexidine 0,12% par jour.

Aucune étude contrôlée n'ayant été menée auprès des femmes enceintes, les risques éventuels pour le fœtus versus les bienfaits liés à l'utilisation de DentiCare Chlorhexidine Gluconate Oral Rinse 0.12% doivent être considérés.

### **À l'intention des mères allaitantes**

Il n'est pas établi que ce médicament soit éliminé dans le lait maternel. Dans les études portant sur la parturition et la lactation chez le rat, aucune preuve ne permet de conclure à un effet indésirable sur la parturition ou de toxicité chez des rats allaités lorsque le gluconate de chlorhexidine est administré en doses 100 fois plus élevées que la dose quotidienne recommandée pour fin de rinçage pour un patient. Comme de nombreux autres médicaments sont excrétés dans le lait maternel, les risques éventuels pour le nourrisson allaité versus les bienfaits liés à l'utilisation du produit doivent être considérés.

### **À l'intention des enfants**

La sécurité et l'efficacité de DentiCare Chlorhexidine Gluconate Oral Rinse 0.12% n'a pas encore été totalement établie chez les enfants. Les risques éventuels versus les bienfaits liés à l'utilisation du produit doivent être considérés.

## **PRÉCAUTIONS**

1. Le rinse-bouche au gluconate de chlorhexidine 0,12% peut être la cause du changement de coloration de certaines surfaces orales telle la pellicule protectrice à la surface de la dent, les restaurations et le dos de la langue chez certains patients, en particulier lors d'une utilisation prolongée et chez les patients présentant des accumulations de plaque plus prononcées. Les taches résultant d'une utilisation du produit rinse-bouche au gluconate de Gluconate Chlorhexidine 0,12% ne causent pas de dommages à la santé gingivale ou aux autres tissus buccaux. Les taches peuvent être éliminées de la plupart des surfaces de la dent au moyen de techniques prophylactiques professionnelles. La discrétion sera de mise pour traiter les patients dont les surfaces radiculaires de la dent sont exposées ou ayant eu des restaurations antérieures présentant des surfaces ou des rebords rugueux. Les taches localisées dans ces zones peuvent s'avérer difficiles à faire disparaître par prophylaxie dentaire et nécessiter, en de rares occasions, le remplacement de ces restaurations. Si dans certains cas les taches naturelles ne peuvent être éliminées de ces surfaces au moyen d'une prophylaxie dentaire, les patients chez qui un changement de couleur permanent s'avère inacceptable devront être exemptés de traitement.
2. Certains patients pourront expérimenter une modification légère et temporaire de la perception associée du goût au cours d'un traitement utilisant le rinse-bouche au gluconate de

chlorhexidine 0,12%

3. Chez les patients présentant une gingivite et une parodontite coexistantes, l'absence d'inflammation gingivale à la suite d'un traitement au rinse-bouche au gluconate de chlorhexidine 0,12% n'indique pas nécessairement l'absence de parodontite sous-jacente. Un traitement approprié de la parodontite est donc indiqué.
4. Pour une efficacité maximale, le patient doit éviter de se rincer la bouche, de manger ou de boire pendant environ 30 minutes après l'utilisation du gluconate de chlorhexidine 0,12%.

### **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

Les effets secondaires les plus fréquents associés au rinse-bouche au gluconate de chlorhexidine 0,12% sont un changement de coloration des dents et autres surfaces buccales, une modification légère et temporaire de la perception du goût et une augmentation du tartre supra gingival (voir la section [PRÉCAUTIONS](#)). Une irritation épithéliale et une desquamation superficielle de la muqueuse buccale ont été notées dans le cadre d'études menées auprès d'enfants utilisant le gluconate de chlorhexidine 0,12% et ces effets se sont avérés réversibles dès l'arrêt de l'utilisation. Peu de cas d'enflures de la glande parotide ou d'inflammation des glandes salivaires ont été signalés chez les patients utilisant le gluconate de chlorhexidine 0,12%.

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSAGE**

L'ingestion de 30 à 60 ml de DentiCare Chlorhexidine Gluconate Oral Rinse 0.12% par un jeune enfant peut causer des troubles gastriques, notamment des nausées et/ou des signes d'intoxication à l'alcool. Consulter un médecin si plus de 100 ml sont ingérés ou si des signes d'intoxication à l'alcool se développent.

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

L'utilisation de DentiCare Chlorhexidine Gluconate Oral Rinse 0.12% doit commencer immédiatement après la prophylaxie dentaire professionnelle. Les patients doivent être réexaminés à des intervalles ne dépassant pas six mois et faire l'objet d'une prophylaxie complète. La référence du patient pour une consultation parodontale doit être effectuée si nécessaire.

Rincer avec 15 ml de solution pendant 30 secondes, puis expectorer. Utiliser deux fois par jour, après le petit déjeuner et avant le coucher, ou tel que prescrit. DentiCare Chlorhexidine Gluconate Oral Rinse 0.12% n'est pas destiné à l'ingestion et doit être expectoré après rinçage.

**NE PAS AVALER.**

**Note :** Attendez 30 minutes après un brossage avec des dentifrices conventionnels avant d'utiliser DentiCare Chlorhexidine Gluconate Oral Rinse 0.12%. Ne pas se rincer la bouche, manger ou boire pendant 30 minutes après avoir utilisé DentiCare Chlorhexidine Gluconate Oral Rinse 0.12%.

Le traitement initial suggéré est de 3 mois. Les patients doivent alors être rappelés pour évaluation. Au moment de la visite de rappel, le professionnel en soins dentaires devrait:

- Évaluer le progrès, enlevez toute tache apparente et renforcer les techniques appropriées de soins à domicile.
- Cesser l'utilisation de DentiCare Chlorhexidine Gluconate Oral Rinse 0.12% si l'inflammation et les saignements gingivaux sont contrôlés. Rappelez le patient dans trois mois pour évaluer la santé gingivale.
- Recommander au patient de continuer à utiliser DentiCare Chlorhexidine Gluconate Oral Rinse 0.12% pendant 3 mois supplémentaires si l'inflammation et les saignements gingivaux persistent. Planifier un rappel de trois mois pour évaluation.
- Évaluer la présence de symptômes associés à une irritation épithéliale, une desquamation ou une parotidite.

Le modèle d'évaluation généralement accepté figurant ci-dessous peut être utilisé afin d'évaluer la gravité de la gingivite.

**Loe et Silness**  
**INDICE GINGIVAL (IG)**

<b>Niveau</b>	<b>Description</b>
1	Gingivite normale, sans inflammation, sans coloration, sans saignement
2	Inflammation légère, faible changement de couleur et légères modifications de la surface gingivale, sans saignement
3	Inflammation modérée, érythème, enflure, saignements lorsqu'un sondage est effectué ou qu'une pression est appliquée
4	Inflammation grave, tendance à l'érythème sévère et à l'enflure jusqu'aux hémorragies spontanées, présence d'ulcérations

## **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

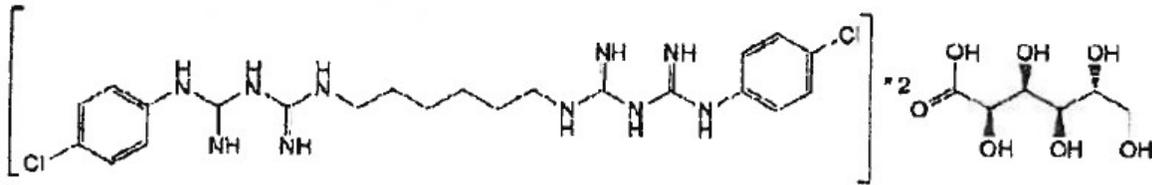
### **SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE**

**Nom propre :** Gluconate de chlorhexidine 0,12%

**Nom chimique :** 1,1-hexaméthylène bis[5-4-chlorphényl biguanide] digluconate

**Formule moléculaire :** C<sub>34</sub>H<sub>54</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>14</sub>

**Structure :**



**Poids moléculaire :** 897,8

### **Description :**

Le gluconate de chlorhexidine est disponible en tant que Chlorhexidine Gluconate Solution, BP. La solution de gluconate de chlorhexidine est un liquide presque incolore à pâle couleur de paille, claire ou légèrement opalescent, et est inodore ou presque inodore. Il est miscible à l'eau, avec un maximum de 5 parties d'éthanol (96%) et pas plus de 3 parties d'acétone. Le pH d'une solution à 5% v/v est de 5,0 à 7,0.

### **COMPOSITION**

Le DentiCare Chlorhexidine Gluconate Oral Rinse 0.12% est un liquide presque neutre (pH entre 5 à 7) de couleur verte, à saveur de menthe verte. Il contient 0,12% de gluconate de chlorhexidine dans une base d'eau purifiée, éthanol 10%, solution de sorbitol, glycérine, arôme, polysorbate 60, parabènes de méthyle et de propyle, cyclamate de sodium, FD&C bleu 1, FD&C jaune 5, et xylitol.

### **RECOMMANDATIONS RELATIVES À LA STABILITÉ ET À LA CONSERVATION**

Conservez le rince-bouche DentiCare Chlorhexidine Gluconate Oral Rinse 0.12% à une température variant entre 15° et 25° C.

### **INCOMPATIBILITÉS**

Non connues.

## FORME POSOLOGIQUE DISPONIBLE

Le DentiCare Chlorhexidine Gluconate Oral Rinse 0.12% est disponible en contenants blanc de 500 ml et de 4 L.

## INFORMATION POUR LE CONSOMMATEUR

(Étiquette de bouteille)

## PHARMACOLOGIE

### ESSAIS CLINIQUES SUR DES SUJETS HUMAINS

L'efficacité du gluconate de chlorhexidine 0,12% pour la réduction de l'accumulation de la plaque et le taux de prévalence et d'inconfort de la gingivite, ainsi que la réduction du nombre de zones de saignement a été démontrée dans des essais cliniques.

Lieu de l'étude	Durée de l'étude	Nombre de patients	Âge	Sexe	Régime posologique	Réductions*		
						Indice de la plaque dentaire	Indice d'inflammation gingivale	Nombre de zones de saignement
San Antonio TX	3 mois	597	18-60	Hommes et femmes	Selon les directives sur l'emballage 15 ml deux fois par jour (bid)	36,1%	27,8%-45,8%	48,4%
Northfield NJ	6 mois	430	18-60			60,9%	33,5%-45,4%	41,6%-52,2%
London ON	2 ans	456	18-72			34,6%-56,4%	39,6%	50,3%

\* Les résultats indiqués sont ceux obtenus à l'examen final à la fin de l'utilisation du produit testé. Les données sont exprimées en pourcentage de réduction ajusté à la covariance par rapport au placebo; une plage est rapportée lorsqu'il y avait des examinateurs en double. Toutes les réductions étaient significativement différentes de celles du placebo ( $p < 0,05$ ; test de la paire de Wilcoxon non paramétrique).

## MICROBIOLOGIE

### In vitro

Étant donné son mécanisme d'action non spécifique, la chlorhexidine possède un vaste champ d'action antimicrobien contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives. Une étude in vitro portant sur les effets microbicides du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine 0,12% suivant une période d'exposition de 30 secondes montre une réduction supérieure à 99,9% des microorganismes ci-énumérés : Actinomyces viscosus, Candida albicans, Staphylocoque doré, Streptocoque mutans, Streptocoque sanguis, Fusobacterium nucleatum, Neisseria sicca, Pseudomonas aeruginosa, Veillonella parvula.

### **In vivo**

Afin d'évaluer l'efficacité *in vivo* du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine 0,12%, diverses bactéries constituant la flore microbienne de la plaque ont été mises à l'essai chez des sujets ayant utilisé soit un rince-bouche au gluconate de chlorhexidine 0,12%, soit un placebo. Pendant les six mois que dura l'utilisation du rince-bouche au gluconate de chlorhexidine 0,12%, les sujets ont montré une diminution, variant de 54% à 97%, de l'accumulation globale de streptocoques et de actinomyces sur les dents. Les bactéries de type *Neisseria* et *Fusobacteria* n'ont pas été détectées chez plus de la moitié des sujets ayant été soumis aux essais. Aucune modification relative au nombre d'organismes lévuriformes et d'entérobactériacées à Gram négatif n'a été observée. Aucune modification indésirable de la flore microbienne n'a été constatée. Trois mois après l'interruption du traitement, les diminutions observées pendant la période d'utilisation du rince-bouche s'estompèrent, indiquant l'absence d'effets résiduels.

Les résultats ont été interprétés comme une indication à l'effet que l'utilisation d'un rince-bouche au gluconate de chlorhexidine 0,12% n'était associée qu'avec une diminution de la quantité de microbes constituant la plaque et aucune modification liée à la sensibilité bactérienne. Une autre étude a été menée en vue d'examiner si des modifications susceptibles de limiter l'efficacité du rince-bouche s'étaient produites en réaction à la chlorhexidine et, le cas échéant, a tenté d'établir si les modifications s'estompaient ou disparaissaient après avoir cessé l'utilisation du rince-bouche. Les concentrations minimales inhibitrices (CIM) pour la chlorhexidine ont été évaluées sur des prélèvements de bactéries streptocoques et actinomycètes isolées obtenus auprès de patients pendant les six mois au cours desquels ils utilisèrent le rince-bouche et les trois mois qui suivirent l'arrêt du traitement. Les modifications liées à la sensibilité bactérienne attribuables à une exposition à la chlorhexidine s'avèrent légères, sporadiques et les valeurs liées à la sensibilité bactérienne furent rétablies dans les trois mois après avoir cessé l'usage du produit. Ces résultats soutiennent que le gluconate de chlorhexidine 0,12% n'occasionne pas de modifications significatives ayant trait à la résistance de la plaque bactérienne et qu'il ne cause aucune modification importante à la flore de la plaque dentaire.

### **Pharmacodynamique**

Une étude à court terme et une étude clinique de 3 mois portant sur la relation entre la concentration et la réponse ont montré une efficacité équivalente, en termes de réduction de la plaque, en utilisant des solutions à 0,10 et à 0,20% de gluconate de chlorhexidine alors qu'une solution à 0,05% en chlorhexidine s'avéra moins efficace. Toutefois, le changement de couleur des dents et de la langue s'accrut avec la concentration de chlorhexidine utilisée dans ces deux études. Aussi, un court rinçage plus fréquent a fourni une plus grande efficacité par rapport aux rinçages moins fréquents. La concentration en gluconate de chlorhexidine à utiliser fut établie à 0,12% afin d'optimiser son efficacité tout en minimisant les effets secondaires sous-jacents.

## **Pharmacocinétique**

### **Rétention/désorption orale**

Environ 30% de la chlorhexidine contenue dans le rince-bouche est retenue dans la cavité buccale après un rinçage de la bouche. La quantité retenue était directement liée à la concentration de la drogue (avec des quantités moyennes de 6,3 mg et de 2,7 mg de chlorhexidine retenues buccalement après une seule utilisation d'un rince-bouche contenant du gluconate de chlorhexidine à 0,12%). Le taux de chlorhexidine rejeté des surfaces buccales était similaire pour des rinces à 0,12% et 0,6% de gluconate de chlorhexidine. En se basant sur des rinçages effectués le matin et le soir, il a été observé qu'une exposition préalable à un rince-bouche contenant de la chlorhexidine produisait peu d'effet sur le processus subséquent de rétention de la chlorhexidine.

### **Ingestion/absorption/ élimination**

Le DentiCare Chlorhexidine Gluconate Oral Rinse 0.12% est un rince-bouche topique et ne doit pas être ingérée. En cas d'ingestion, les études humaines ont montré que le gluconate de chlorhexidine est peu absorbé par le tractus gastro-intestinal et la principale voie d'excrétion se fait par les fèces (environ 90%) en 31 à 53 heures. Les échantillons d'urine contenaient jusqu'à 1% du gluconate de chlorhexidine administré.

## **TOXICOLOGIE**

### **Études de toxicité aiguë**

La dose létale moyenne de gluconate de chlorhexidine administrée par voie orale est estimée à 1,48 g/kg chez le rat et à 0,11 g/kg chez le lapin. La valeur associée à la D.L.<sub>50</sub> (dose létale) orale de la préparation pour le rince-bouche est estimée à >20 g/kg chez le rat.

### **Études de toxicité subaiguë et chronique**

L'accumulation de macrophages mousseux dans les nœuds lymphoïdes mésentériques chez le rat constitue la seule découverte la plus souvent observée dans le cadre d'études de toxicité subaiguë et chronique. Celles-ci conclurent que les lésions ne représentaient pas un effet de toxicité significatif. Cette conclusion est soutenue par les faits suivants :

1. les macrophages ne contiennent aucune bactérie, ce qui indique qu'aucune modification significative ne s'est produite dans la flore intestinale;
2. la réaction n'est pas associée à une augmentation de la morbidité ou de la mortalité;
3. la réaction n'est pas aggravée lorsque les spécimens étudiés sont exposés de façon continue à la chlorhexidine;
4. la réaction est réversible une fois l'administration de la chlorhexidine interrompue.

### **Reproduction et tératologie**

Aucun effet indésirable lié à la reproduction ou à la tératologie chez le rat ou le lapin n'a été observé lors d'études réalisées utilisant un rince-bouche au gluconate de chlorhexidine 0,12%.

L'effet du gluconate de chlorhexidine sur les divers aspects ayant trait au processus de reproduction a été évalué en utilisant le rat et le lapin à titre de modèles. Un effet embryotoxique apparent a été observé chez le lapin ayant reçu une dose quotidienne de 40 mg/kg de chlorhexidine sous forme de gavage, et chez le rat ayant ingéré une dose de 300 mg/kg de chlorhexidine par le biais de son régime alimentaire quotidien. Ces doses représentent environ 140 fois et 1040 fois, de façon respective, l'estimation de la quantité quotidienne ingérée à la dose recommandée de rince-bouche au gluconate de chlorhexidine 0,12% .

### **Carcinogénèse**

Aucun indice de cancérogénicité n'a été rapporté lors d'études chez des rats recevant de la chlorhexidine.

### **Mutagénicité**

Aucun indice de mutagénicité n'a été observé lorsque l'effet du gluconate de chlorhexidine a été évalué au moyen du test du gène létal dominant chez la souris et du test du micronucleus chez le hamster.

### **Hypersensibilité immédiate**

Une variété de régimes a été utilisée dans une tentative visant à induire et à provoquer une hypersensibilité immédiate au gluconate de chlorhexidine chez les cochons d'Inde, les lapins, les rats et l'homme. Aucun indice d'hypersensibilité immédiate n'a été observé dans aucun des tests effectués.

### **Autres études**

La dose émétique, l'irritation potentielle et la sensibilisation active potentielle ont également été définies pour le rince-bouche au gluconate de chlorhexidine 0,12%. La dose efficace moyenne émétique de gluconate de chlorhexidine 0,12%, correspondant à environ 13,4 ml/kg (dose testée chez le chien par voie orale), ne s'avère que légèrement irritante au niveau des yeux (testée chez le lapin) et n'occasionne aucune irritation de la muqueuse buccale (testée chez le chien). De plus, le rince-bouche n'induit aucun effet de sensibilisation retardé attribuable au contact.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Grossman, E.; Reiter, G.; Sturzenberger, O.P.; De la Rosa, M.; Dickinson, T.D.; Ferretti, G.A.; Ludlam, G.E.; Meckel, A.H.: Six-month study of the effects of a chlorhexidine mouth rinse on gingivitis in adults. *J Periodont Res* 1986; 21 (Suppl.16): 33-43.
2. Briner W.W.; Grossman, E.; Buckner, R.Y.; Rebitski, G.F.; Sox, T.E.; Setser, R.E.; Ebert, M.L.: Effect of chlorhexidine gluconate mouthrinse on plaque bacteria. *J Periodont Res* 1986; 21 (Suppl.16); 44-52.
3. Briner W.W.; Grossman, E.; Buckner, R.Y.; Rebitski, G.F.; Sox, T.E.; Setser, R.E.; Ebert, M.L.: Assessment of susceptibility of plaque bacteria to chlorhexidine after six months' oral use. *J Periodont Res* 1986; 21 (Suppl.16): 53-59.
4. Loe, H.; Rindom-Schiott, C.; Glavind, L.; Karring, T.: Two years' oral use of chlorhexidine in man: I. General design and clinical effects. *J Periodont Res* 1976; 11:135-144.
5. Rindom-Schiott, C.; Briner, E.W.; Loe, H.: "Two Years of Oral Use of Chlorhexidine in Mann". II The effect of the Salivary Bacterial Flora." *J Periodont Res* II: 1976, 145-152.
6. Warner, V.D.; Lynch, D.M.; Kim, K.H.; Grunewald, G.L.: "Quantitative Structure-Activity Relationships for Biguanides, Carbamimidates and Bisbiguanides as Inhibitors in *Streptococcus Mutans*," *J Med Chem* 22: Issue 4, 1979, 359-366.
7. Suessmuth, R.; Lingens, F.; Ackermann, B.: "Mutagenic effect of 1,1'-Hexamethylene-Bis ((5-p- Chlorophenyl)-Biguanide)." *Chem-Biol Interact*; 28 (2-3) 1979, 249-258.
8. Ackermann-Schmidt, B.; Suessmuth, R.; Lingens, F.: "Effects of 1,1'-Hexamethylene-Bis ((5-p-Chlorophenyl)-Biguanide) on the genome and on the synthesis of nucleic acid and proteins in the bacterial cells. *Chem-Biol Interact*; Vol. 40, Iss 1, 1982. 85-96.
9. Evans, R.T.; Baker, P.J.; Coburn R.A.; Genco, R.J.; "Evaluation of chlorhexidine, Tribromsalan and a limited series of alkyl bis biguanides in an in-vitro mutagenicity assay. *J Dent Res* 1978 57:290.