



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2022 00825

(22) Data de depozit: 21/12/2022

(41) Data publicării cererii:  
28/04/2023 BOPI nr. 4/2023

(71) Solicitant:  
• HALSTOP S.R.L.,  
STR.PICTOR GHEORGHE PETRAȘCU,  
NR.35, BL.PM53, SC.A, ET.5, AP.67,  
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:  
• CALENIC BOGDAN, STR.AV.VASILE  
FUICA, NR.43, AP.3, SECTOR 1,  
BUCUREȘTI, B, RO;  
• CARUNTU CONSTANTIN, STR.ȘTIRBEI  
VODĂ, NR.150, BL.26C, SC.1, AP.18,  
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;  
• ENE DOINA, STR.SIBIU, NR.16, BL.E33,  
AP.30, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO

(54) METODE DE IDENTIFICARE ȘI DETECȚIE A HALENEI  
DE CAUZĂ ORALĂ ȘI EXTRAORALĂ ȘI PANELE  
DE CORELARE

(57) Rezumat:

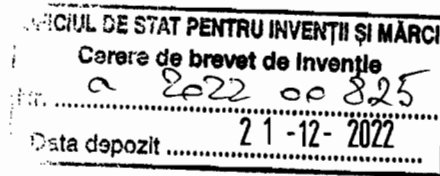
Invenția se referă la o metodă de identificare și detecție a halenei prin metode de detecție, analiză și corelare între compușii volatili prezenți în aerul expirat de către un pacient și panouri de corelare, metoda fiind utilizată în domeniul medicinei pentru examinarea concentrației compușilor volatili și corelarea acestor date cu diverse tipuri de boli existente. Metoda conform invenției are următoarele etape:

- colectarea unui volum de aer expirat de la un pacient,
- determinarea nivelurilor de compuși volatili din volumul de aer utilizând tehnologiile de cromatografie,
- identificarea setului de compuși volatili specifici diferitelor tipuri de halenă,
- asocierea rezultatelor obținute cu rezultatele studiilor efectuate pe un lot de pacienți,

e) corelarea concentrațiilor de compuși volatili detectați (metil mercaptan, hidrogen sulfurat sau sulfură de dimetil) cu tipurile de halenă de natură orală sau extraorală, urmată de corelarea datelor obținute din analiza probelor de aer expirat cu variabilele specifice fiecărei afecțiuni în parte. Panouri de compuși volatili conform invenției care asigură detecția cauzei halenei de cauză orală pentru următoarele afecțiuni: gingivită, paradontită juvenilă, paradontită profundă și paradontită superficială. Panouri de compuși volatili conform invenției care asigură detecția cauzei halenei de cauză extraorală pentru următoarele afecțiuni: gastrită, ulcer, diabet zaharat, ulcerări cutanate și carcinom spinocelular.

Revendicări: 5  
Figuri: 3





## METODE DE IDENTIFICARE ȘI DETECȚIE A HALENEI DE CAUZĂ ORALĂ ȘI EXTRAORALĂ ȘI PANELURI DE CORELARE

### DESCRIEREA INVENȚIEI

Prezenta invenție se referă la un sistem de detectare a halenei prin metode de detecție, analiză și corelare între compușii volatili prezenți în aerul expirat de către un pacient. Metoda de detectare a halenei cuprinde analiza compoziției chimice a aerului expirat prin identificarea și examinarea concentrației compusilor volatili și corelarea acestor date cu diverse tipuri de boli existente și cunoscute în literatura de specialitate. Pe baza metodei de detecție a halenei se poate identifica și separa halenele de natură orală de cele de natură extra-orală.

Halitoza, halena sau respirația neplăcută reprezintă una dintre principalele 3 motive pentru care un pacient se prezintă la medicul stomatolog (alături de durere și mobilitatea dentară). La nivel global, între 35% și 45% din populație suferă de halenă, cele mai frecvente cauze fiind: igiena bucală precară, prezenta gingivitei, a infecțiilor dentare, lucrările sau protezele dentare defectuoase; infecții ale tractului respirator localizate la nivelul plămânilor, sinusurilor sau al gâtului; xerostomia; prezenta unor afecțiuni ale stomacului, ficatului, rinichilor, tiroidei, diabetul zaharat, boala Parkinson, sau depresia.

Sunt cunoscute soluțiile tehnice de detectare a anumitor boli prin analiza aerului expirat expuse în brevetul EP0972070B1, însă problema detecției tipului de halenă și cauzele apariției acesteia nu este rezolvă deoarece prin această metodă nu sunt detectați cei trei compuși volatili (metil mercaptan, hidrogen sulfurat, sulfură de dimetil) și nu se asigură o corelare a concentrațiilor acestor compuși cu diferitele tipuri de halenă existente. De asemenea, soluția tehnică prezentată în brevetul US11105792B2 se referă la un senzor de gaz integrat într-o periură de dinți care ar putea detecta prezența halenei, însă nici această soluție din acest brevet nu detectează tipul de halenă și cauzele apariției acesteia, deoarece prin această metodă nu sunt detectați cei trei compuși volatili (metil mercaptan, hidrogen sulfurat, sulfură de dimetil) și nu se asigură o corelare a concentrațiilor acestor compuși cu diferitele tipuri de halenă existente.

În același timp, până la momentul actual, atât pe plan național cât și internațional, nu există o metodă eficientă de diagnostic și de tratament al respirației neplăcute.

Prevalența halitozei a fost studiată în diferite grupuri populaționale din diferite arii geografice. Majoritatea experților din domeniul medical sunt de acord că halitoza cronică moderată este prezentă la 1 din 3 adulți, indiferent de grupul analizat sau de zona geografică, iar cazurile de halitoză severă sunt prezente la 1 din 20 de adulți și are o importantă componentă culturală.

Împărțirea pe sexe arată că bărbații sunt de 3 ori mai predispuși la halitoză decât femeile iar raportat la vârstă, adulții de peste 20 ani sunt de 3 ori mai predispuși la halitoză decât cei sub 20 de ani. Există în același timp și o corelație directă între vârstă și intensitatea halenei. Acest lucru se datorează unui cumul de factori cum ar fi: modificări hormonale care afectează homeostazia mucoaselor orale, imunitatea și favorizează colonizarea cu specii bacteriene agresive; modificarea florei orale microbiene; scăderea secreției salivare fie datorită vârstei fie datorită diferitelor medicamente ce produc hiposalivație. Persoanele care suferă de halitoză au cu 60% mai multe șanse să dezvolte depresii sau alte probleme pe sistem nervos față de non-suferinzi. Dintre cei 71% de pacienți identificați cu halitoză care au apelat la intervenții chirurgicale în încercarea de a elimina respirația urât mirositoare, aceasta a avut efect în mai puțin de 3% din cazuri.

Rezultatele unei anchete publice din Uniunea Europeană arată că halena orală reprezintă una dintre cele mai mari 100 de probleme care generează stres în viața de zi cu zi.

La nivel național nu există informații interne cu privire la prevalența în populație a acestei patologii. Un studiu referitor la îngrijirea orală din România – aplicat pe un eșantion de 500 de persoane, bărbați și femei cu vârste între 18 și 65 de ani, din mediul urban (reprezentativitate națională la nivel urban) - s-a constatat că 80% dintre români au probleme dentare, cariile fiind cea mai frecventă afecțiune (71%). 4 din 10 persoane prezintă probleme cauzate de placa dentară bacteriană, iar 3 din 10 au respirație urât mirositoare și dinți sensibili.

Metoda de detectare a halenei prin analiza a concentrației compușilor volatili din aerul expirat cuprinde 6 etape:

1. **Definirea grupelor de pacienți;**
2. **Recoltarea aerului expirat de la pacienți;**
3. **Analiza aerului expirat;**
4. **Analiza și managementul datelor obținute;**
5. **Identificarea halenei orale și extraorale pe baza panelurilor de compuși chimici volatili;**
6. **Determinarea concentrațiilor și corelarea cu diferitele tipuri de boli.**



## 1. Definirea grupelor de pacienți

Prezentul studiu a inclus:

- 110 pacienți cu halenă orală; în selecția pacienților s-a avut în vedere informații ca igiena orală, istoricul medical, date privind alimentația. Criteriile de selecție au inclus: vârsta (între 9-60 ani), nefumători, fără istoric de alcoolism, fără afecțiuni generale asociate, fără afecțiuni orale cum ar fi cancer oral sau infecții dentare acute, fără tratament cu antibiotice cu cel puțin 3 săptămâni înainte de evaluare.
- 90 de pacienți cu halenă extra-orală după cum urmează: pacienți cu afecțiuni gastroenterologice, pacienți cu afecțiuni ORL, pacienți cu diabet zaharat, pacienți cu afecțiuni dermatologice. În această etapă criteriile de selecție includ pe lângă criteriile enumerate mai sus și istoricul medical care să dovedească afecțiunea vizată.

## 2. Recoltarea aerului expirat de la pacienți

Atât pentru grupul de pacienți cu halenă orală cât și pentru cel cu halenă extra-orală momentul recoltării a avut loc în același interval al zilei - dimineața între orele 9-10. Pacienții au fost instruiți să nu se spele pe dinți în dimineața recoltării, să nu mănânce micul dejun, să nu bea lichide, să nu bea cafea, să evite guma de mestecat sau apa de gură cu cel puțin 2 ore înainte de recoltare, să nu folosească odorizante de corp. Recoltarea a fost însoțită pentru fiecare caz de un consult odontal și parodontal complet efectuat de un singur examinator.

Pacientul a fost așezat și a expirat aer într-un recipient special (punga TEDLAR) folosind un tub de polipropilenă prevăzut cu o valvă de oțel inoxidabil. Procedura a fost efectuată până la umplerea recipientului (aproximativ 500 ml/2-3 min). Pentru fiecare pacient s-au recoltat 3 recipiente diferite, probele fiind prelevate la intervale de 15 minute fiecare.

## 3. Analiza aer expirat

Analiza probelor de aer expirat s-a efectuat pe trei echipamente diferite fiecare reprezentând standardul în analiza compusilor organici volatili cu diferite origini. Cei trei detectori folosiți au fost: Analiza GC FID + BID; Analiza GCMS (Gas Chromatography Mass Spectrometry) single quad; Analiza GCMS triple quad. În urma rezultatelor preliminare s-a selectat tipul de aparat care a oferit rezultatele cele mai exacte atât în ceea ce privește concentrația compușilor volatili

cât și identificarea acestora. În concluzie, dintre cele trei metode folosite, gaz cromatograful GCMS TQ8040NX – Triple Quad, s-a dovedit a fi echipamentul capabil să analizeze cel mai exact compușii volatili necesari din aerul expirat. GCMS- ul TQ 8040 NX este alcătuit dintr-un injector Split- Splitless – GC2030 NX ce asigură introducerea probei în coloana de separare și permite un raport de splitare constant precum și un debit controlat de gaz purtător pentru realizarea diluțiilor de probă direct în injector. Cromatograful este dotat și cu un cuptor de coloane – GC2030NX care asigură montarea 3 coloane capilare pentru separări de compuși și menține o temperatură constantă. Scopul urmărit a fost detectarea compușilor cu sulf prezenți în probele de halenă: H<sub>2</sub>S, COS, metil mercaptan, DMS, amine etc. În urma evaluării rezultatelor s-a constatat că pe detectorul de masă apar picuri concludente ale substanțelor volatile prezente în mediul înconjurător din laborator/ cabinetul de recoltare probe precum și compuși volatili organici din aerul expirat. În concluzie dintre cele trei metode folosite, gaz cromatograful GCMS TQ8040NX – Triple Quad, s-a dovedit a fi singurul echipament capabil să analizeze volatili necesari diagnosticului aerului expirat. Pentru baza de date s-au folosit date obținute după analiza cu acest echipament.

#### **4. Analiza și managementul datelor obținute**

Rezultatele obținute din analiza probelor au fost procesate folosind un program specializat SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) pentru managementul datelor, analize avansate, analize multivariate și business intelligence. Managementul datelor a inclus analiză descriptivă, testarea asociațiilor între variabile, compararea mediilor. Testul Chi-square a fost folosit pentru analiza variabilelor; diferența semnificativ statistică a fost fixată la  $p\text{-value} \leq 0.05$ . Acolo unde a fost necesar datele obținute din analiza probelor de aer expirat au fost corelate cu variabilele specifice fiecărei afecțiuni în parte - examenul odontal și parodontal, examenul radiologic, examene de biochimie pentru afecțiunile generale.

#### **5. Identificarea halenei orale și extraorale pe baza panelurilor de compuși chimici volatili**

Analiza bazei de date a relevat paneluri de compuși organici volatili pentru fiecare afecțiune analizată. Aceste paneluri pot fi folosite ulterior în situații clinice pentru detecția halenei și pentru tratamentul acesteia. Compușii organici volatili detectați aparțin compușilor pe baza de



sulf; acest lucru ușurează analiza ulterioară la nivel de clinică. Prezentăm mai jos panelurile de compuși precum și limita de concentrație pentru fiecare patologie. Pe lângă analiza compușilor volatili din aerul expirat, metoda de identificare a cauzei apariției halenei presupune și parcurgerea următorilor pași de evaluare și corelare:

- Istoric medical general;
- Istoricul vizitelor la medicul stomatolog;
- Istoricul halenei;
- Examen clinic și radiologic oral;
- Recoltarea aerului expirat;
- Analiza aerului expirat.

## 6. Determinarea concentrațiilor și corelarea cu diferitele tipuri de boli

**Halena de cauză orală** – Studiile și analizele efectuate au demonstrat că, pe baza acestor paneluri de compuși chimici detectați în aerul expirat recoltat de la pacienți, concentrațiile acestor compuși volatili pot fi corelate cu existența unei halene ce provine de la următoarele boli: gingivită, parodontită juvenilă, parodontită superficială și parodontita profundă.

Aceste concentrații de compuși chimici volatili sunt prezentate în tabelul 1.

Tabel 1 Concentrațiile de compuși chimici asociați cu halena de cauză orală

Compus chimic Afecțiune	METIL MERCAPTAN (ng/ml)	HIDROGEN SULFURAT (ng/ml)	SULFURĂ DE DIMETIL (ng/ml)
GINGIVITĂ	0.007- 0.008	0.0055-0.0059	0
PARODONTITĂ JUVENILĂ	0	0.038-0.042	0
PARODONTITĂ PROFUNDĂ	0.957575755- 0.957575762	0.049058820- 0.049058826	0
PARODONTITĂ SUPERFICIALĂ	0.237142852- 0.237142857	0.023457140- 0.023457145	0.043428565- 0.043428575

**Halena de cauză extraorală** – Studiile statistice efectuate au demonstrat că, pe baza acestor paneluri de compuși chimici detectați în aerul expirat recoltat de la pacienți, concentrațiile acestor compuși volatili pot fi corelate cu existența unei halene ce provine de la următoarele boli: gastrită, ulcer, diabet zaharat, ulcerații cutanate sau carcinom spinocelular. Aceste concentrații de compuși chimici volatili sunt prezentate în tabelele 2, 3 și 4.

Tabel 2 Concentrațiile de compuși chimici asociați cu halena de cauză extraorală cauzată de afecțiuni gastro-intestinale

Compus chimic Afecțiune	METIL MERCAPTAN (ng/ml)	HIDROGEN SULFURAT (ng/ml)	SULFURA DE DIMETIL (ng/ml)
GASTRITĂ	0.088846150- 0.088846158	0.13623 -0.13629	0.105153842-0.105153850
ULCER	0.13622-0.13629	0.032857140- 0.032857149	0.167142853- 0.167142862

Tabel 3 Concentrațiile de compuși chimici asociați cu halena de cauză extraorală cauzate de diabetul zaharat

Compus chimic Afecțiune	METIL MERCAPTAN (ng/ml)	HIDROGEN SULFURAT (ng/ml)	SULFURA DE DIMETIL (ng/ml)
DIABET ZAHARAT	0	0.377777772- 0.377777785	0.028104162-0.028104174

Tabel 4 Concentrațiile de compuși chimici asociați cu halena de cauză extraorală cauzate de afecțiuni dermatologice

Compus chimic Afecțiune	METIL MERCAPTAN (ng/ml)	HIDROGEN SULFURAT (ng/ml)	SULFURA DE DIMETIL (ng/ml)
ULCERAȚII CUTANATE	0.0122-0.0128	0	0.182-0.188
CARCINOM SPINOCELULAR	0.038871- 0.038879	0.99471872-0.99471882	0.28471871-0.28471879



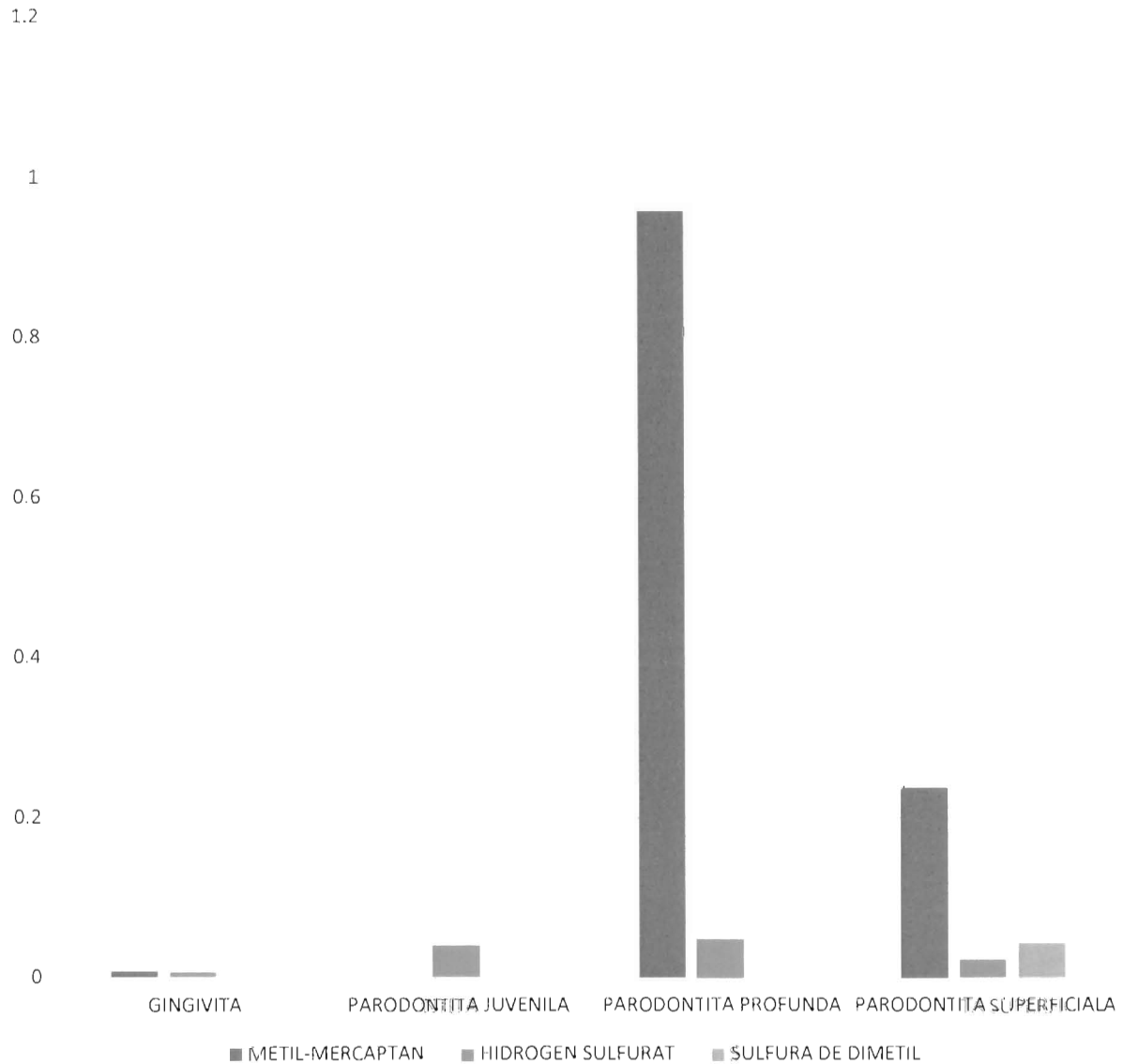
## REVENDICĂRI

1. Metodă de identificare și corelare a compușilor volatili prezenți în aerul expirat caracterizată prin aceea că cuprinde următoarele etape:
  - Colectarea unui volum de aer expirat de la un pacient;
  - Determinarea nivelelor de compuși volatili din volumul de aer utilizând tehnologiile de cromatografie;
  - Identificarea setului de compuși volatili specifici diferitelor tipuri de halenă;
  - Asocierea rezultatelor obținute cu rezultatele studiilor efectuate pe un lot de pacienți;
  - Metodă de corelare a concentrațiilor de compuși volatili detectați cu tipuri de halenă de natură orală sau extraorală, datele obținute din analiza probelor de aer expirat fiind corelate cu variabilele specifice fiecărei afecțiuni în parte.
2. Paneluri de compuși volatili cu concentrațiile specifice caracterizate prin aceea că asigură detecția cauzei halenei de cauza orală și respectiv de cauză extra-orală.
3. Paneluri de compuși volatili conform revendicării 2 caracterizate prin aceea că asigură corelarea cu tipuri de halenă de natură orală.
4. Paneluri de compuși volatili conform revendicării 2 caracterizate prin aceea că asigură corelarea cu tipuri de halenă de natură extra-orală.
5. O metodă de corelare a concentrațiilor de compuși volatili caracterizată prin aceea că detectează tipuri de halenă de natură orală sau extraorală, datele obținute din analiza probelor de aer expirat fiind corelate cu variabilele specifice fiecărei afecțiuni în parte.





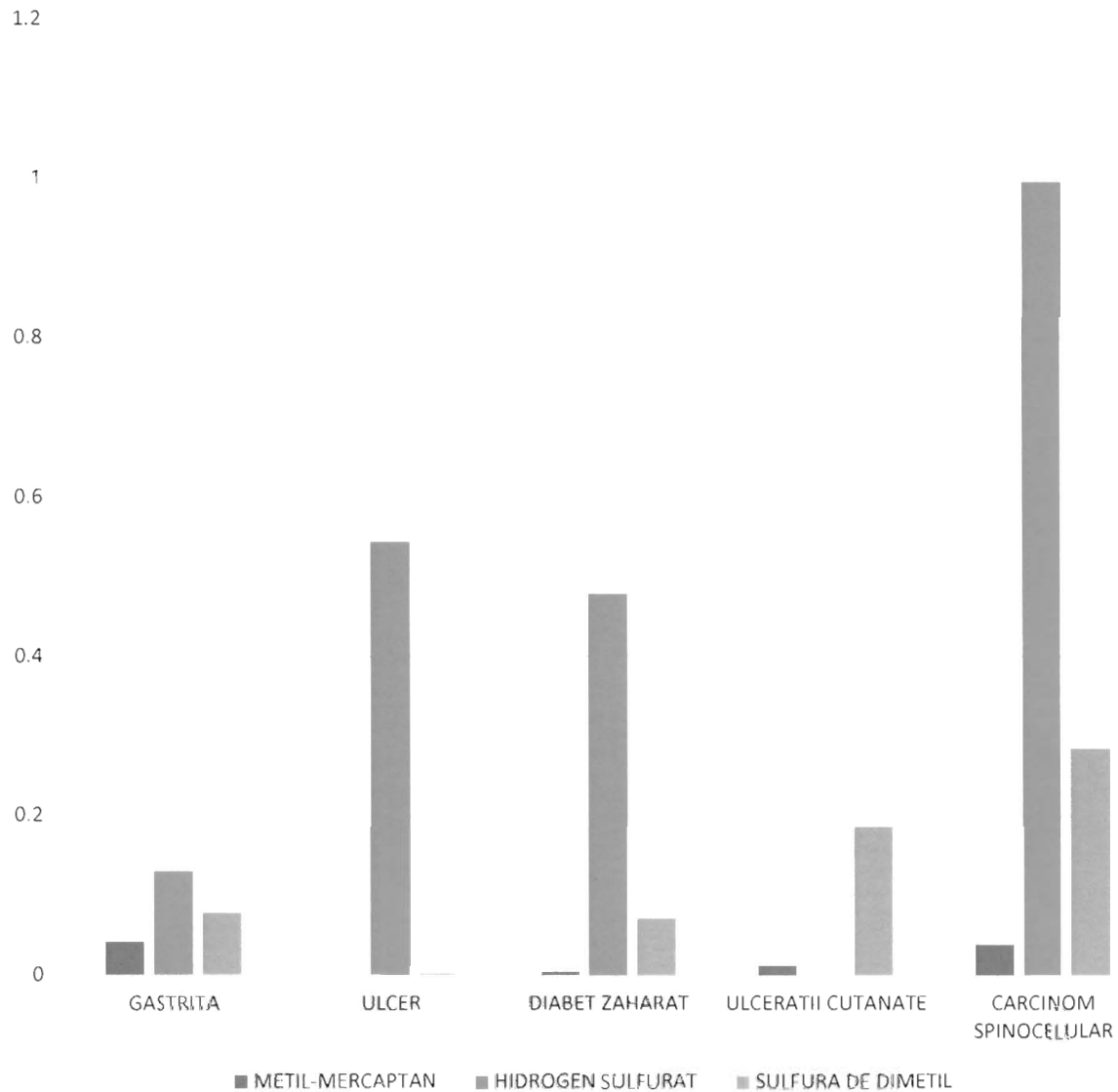
În figura 1 s-au prezentat rezultatele obținute pentru afecțiunile orale care generează cel mai frecvent halitoza. Datele prezintă în ng/ml concentrațiile pentru compusii volatili de sulf, metil-mercaptan, sulfură de dimetil și hidrogen sulfurat detectați în inflamațiile acute și cronice orale



**Figura 1 Studiu privind concentrațiile de compuși volatili și corelarea acestora cu afecțiunile de natură orală**



În figura 2 s-au prezentat rezultatele obținute pentru afecțiunile extra-orale incluse în studiu. Concentrațiile volatilor de sulf sunt prezentate în ng/ml pentru afecțiuni gastro-intestinale, afecțiuni dermatologice și diabet.



**Figura 2 Studiu privind concentrațiile de compuși volatili și corelarea acestora cu afecțiunile de natură extra-orală**

Figura 3 explică schematizat pașii logici necesari pentru diagnosticul și tratamentul halenei de cauza orală sau extra-orală. Diagnosticul are la bază, indiferent de tipul de halenă, istoricul medical general, stomatologic și specific halenei, analiza aerului expirat și prezentarea celor mai frecvente afecțiuni care se corelează cu respirația neplăcută.

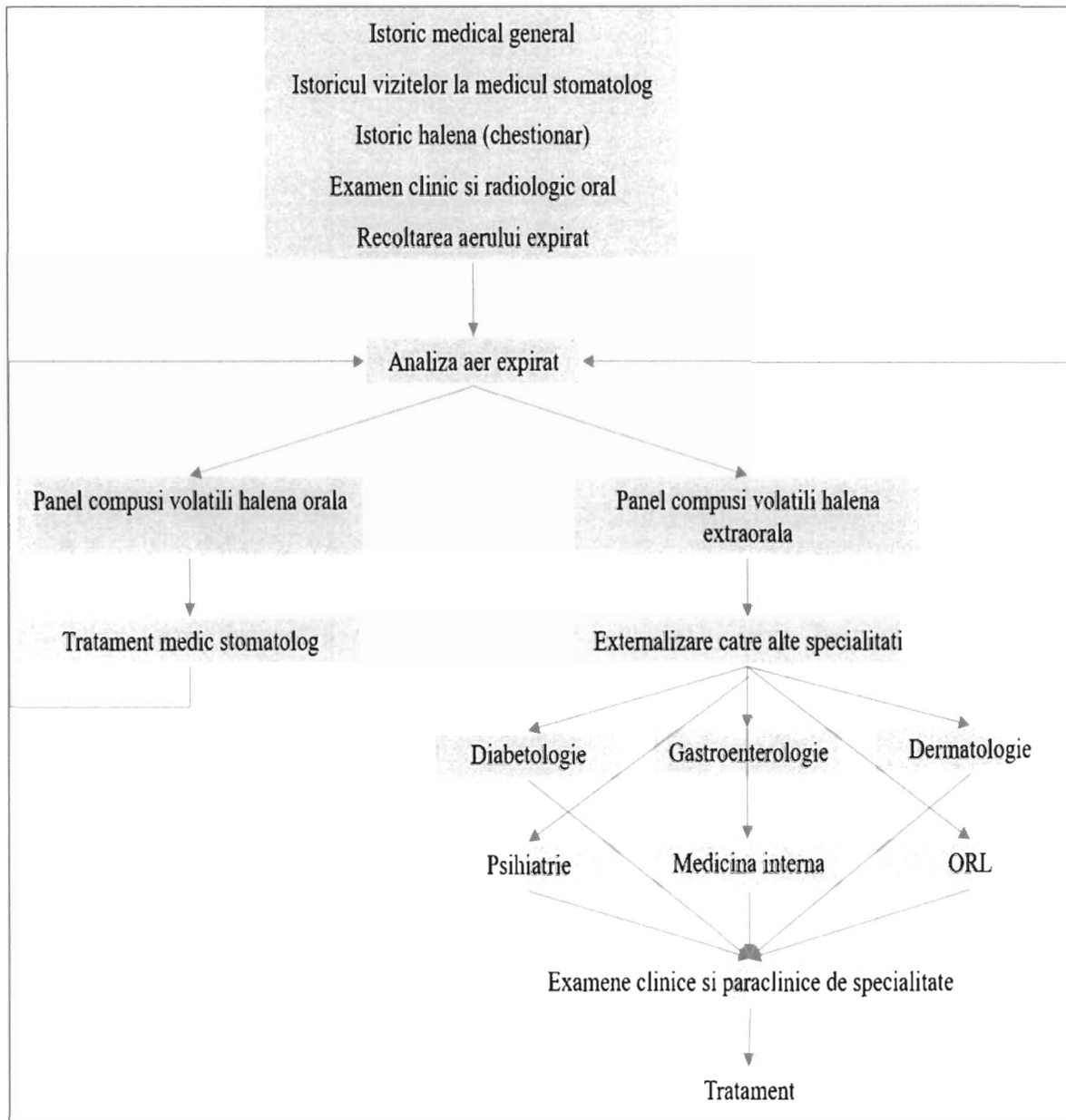


Figura 3 Schema de analiză și corelare a concentrațiilor de compuși volatili detectați cu examinarea clinică de specialitate