(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0142708
(43) 공개일자 2023년10월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4745 (2006.01) *A23L 33/10* (2022.01)
A61P 15/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4745 (2013.01)
A23L 33/10 (2022.01)
(21) 출원번호 10-2023-7024739
(22) 출원일자(국제) 2022년01월20일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년07월19일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2022/072881
(87) 국제공개번호 WO 2022/166599
국제공개일자 2022년08월11일
(30) 우선권주장
202110140223.8 2021년02월02일 중국(CN)

(71) 출원인
광저우 후퉁유우 바이오테크놀로지 컴퍼니, 리미티드
중국 510630 광둥 광저우 황푸 디스트릭트 광저우 하이-테크 인더스트리얼 디벨롭먼트 존 사이언스 시티 란웨 로드 넘버3 광저우 인터내셔널 비즈니스 인큐베이터 존 지 룸 지105
(72) 발명자
궈 링
중국 510630 광둥 광저우 황푸 디스트릭트 광저우 하이-테크인더스트리얼 디벨롭먼트 존 사이언스 시티 란웨 로드 넘버3 광저우 인터내셔널 비즈니스 인큐베이터 존 지 룸 지105
장 샤오원
중국 510630 광둥 광저우 황푸 디스트릭트 광저우 하이-테크인더스트리얼 디벨롭먼트 존 사이언스 시티 란웨 로드 넘버3 광저우 인터내셔널 비즈니스 인큐베이터 존 지 룸 지105
(74) 대리인
유미특허법인

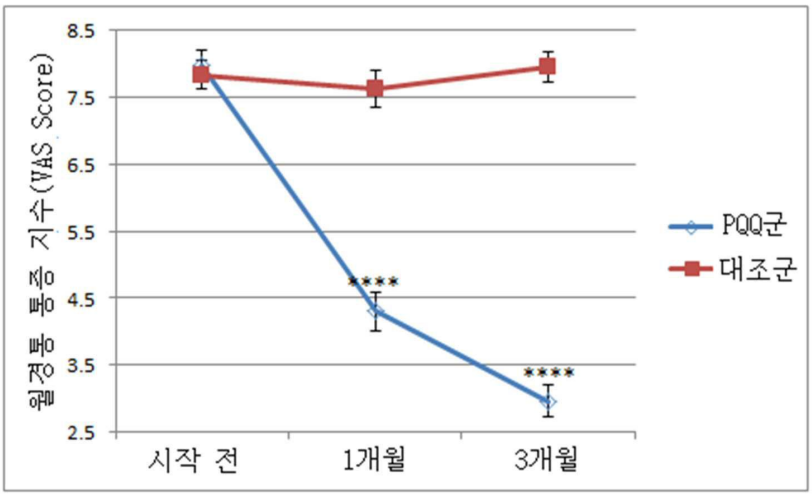
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **PQQ 및 이의 유도체의 신규한 응용**

(57) 요 약

본 발명은 의학 분야에 속하고, PQQ 및 이의 유도체의 신규한 응용을 개시한다. 발명자는 연구 과정에서 PQQ가 원발성 월경통, 속발성 월경통 및 월경 이상을 효과적으로 완화하거나 치료할 수 있음을 예기치 않게 발견하였다. 추가적인 연구에 의하면, PQQ 치료를 받으면, 1. 월경통 완화율은 100%이고; 2. 매월 평균 월경 출혈 기간은 약 2주에서 약 1주로 줄어들어 정상 평균 수준으로 회복되고; 3. 매월 평균 월경 출혈량은 30% 이상 감소하며 기본적으로 정상 평균 수준으로 회복되고; 4. 속발성 월경통으로 인한 장기 불임 환자 2명이 치료 3개월 이내에 임신하였다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 15/02 (2018.01)
A23V 2002/00 (2023.08)
A23V 2200/30 (2013.01)
A23V 2250/30 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

원발성 월경통;

속발성 월경통 및/또는 이의 수반 증상;

월경 이상

으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질병을 예방, 완화 또는 치료하는 조성물의 제조에서의 피로로퀴놀린 퀴논 및 이의 유도체의 응용.

청구항 2

제1항에 있어서,

속발성 월경통의 수반 증상은 속발성 월경통 치료로 인한 불임이고,

월경 이상은 비정상적으로 증가된 월경 출혈량, 비정상적으로 증가된 월경 출혈 기간 및 35일을 초과한 월경 주기 중 적어도 하나를 포함하는, 피로로퀴놀린 퀴논 및 이의 유도체의 응용.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 비정상적으로 증가된 월경 출혈량은 여성의 정상적인 월경 출혈량의 50%를 초과하는 월경 출혈량을 의미하고,

상기 비정상적으로 증가된 월경 출혈 기간은 월경 출혈 기간이 8일 이상임을 의미하는, 피로로퀴놀린 퀴논 및 이의 유도체의 응용.

청구항 4

제1항에 있어서,

피로로퀴놀린 퀴논의 유도체는 생체 내에서 분해되거나 대사되어 피로로퀴놀린 퀴논을 얻을 수 있는 유도체인, 피로로퀴놀린 퀴논 및 이의 유도체의 응용.

청구항 5

제4항에 있어서,

피로로퀴놀린 퀴논의 유도체는 소화관에서 가수분해되어 피로로퀴놀린 퀴논을 얻을 수 있는 유도체인, 피로로퀴놀린 퀴논 및 이의 유도체의 응용.

청구항 6

제4항에 있어서,

피로로퀴놀린 퀴논의 유도체는 약학적으로 또는 식품학적으로 허용되는 염, C2-C6 에스테르, 아미드, 수화물, 결정, 공결정 또는 용매화물인, 피로로퀴놀린 퀴논 및 이의 유도체의 응용.

청구항 7

제1항에 있어서,

피로로퀴놀린 퀴논을 기준으로, 경구 투여량은,

원발성 월경통 또는 속발성 월경통을 예방할 경우, 약 5 mg/일~약 10 mg/일;

경미한 월경통을 개선 또는 치료할 경우, 약 15 mg/일~약 20mg/일;

중등도 월경통을 개선 또는 치료할 경우, 약 20 mg/일~약 30mg/일;

중증도 월경통을 개선 또는 치료할 경우, 약 25 mg/일~약 100 mg/일;

월경 이상을 개선 또는 치료할 경우, 약 20 mg/일~약 50mg/일인, 피로로퀴놀린 퀴논 및 이의 유도체의 응용.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 조성물은 식품, 건강기능 식품 또는 의약품인, 피로로퀴놀린 퀴논 및 이의 유도체의 응용.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 조성물은 약학적으로 또는 식품학적으로 허용 가능한 보조재를 더 포함하는, 피로로퀴놀린 퀴논 및 이의 유도체의 응용.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 보조재는 담체, 용매, 항산화제 및 방부제에서 선택되는 적어도 하나인, 피로로퀴놀린 퀴논 및 이의 유도체의 응용.

청구항 11

질병을 예방, 완화 또는 치료하는 방법에 있어서,

상기 질병은,

원발성 월경통;

속발성 월경통 및/또는 이의 수반 증상;

월경 이상

으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

치료 방법은,

환자를 진단하여, 원발성 월경통, 속발성 월경통 또는 월경 이상이 있는지 확정하는 단계;

상기 환자에게 예방, 완화, 치료 양의 피로로퀴놀린 퀴논 또는 이의 유도체 중 적어도 하나를 투여하는 단계;를 포함하고

바람직하게는, 피로로퀴놀린 퀴논을 기준으로, 경구 투여량은,

원발성 월경통 또는 속발성 월경통을 예방할 경우, 약 5 mg/일~약 10 mg/일;

경미한 월경통을 개선 또는 치료할 경우, 약 15 mg/일~약 20mg/일;

중등도 월경통을 개선 또는 치료할 경우, 약 20 mg/일~약 30mg/일;

중증도 월경통을 개선 또는 치료할 경우, 약 25 mg/일~약 100 mg/일;

월경 이상을 개선 또는 치료할 경우, 약 20 mg/일~약 50mg/일;인, 질병을 예방, 완화 또는 치료하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서,

속발성 월경통의 수반 증상은 속발성 월경통 치료로 인한 불임이고,

월경 이상은 비정상적으로 증가된 월경 출혈량, 비정상적으로 증가된 월경 출혈 기간 및 35일을 초과한 월경 주

기 중 적어도 하나를 포함하는, 질병을 예방, 완화 또는 치료하는 방법.

청구항 13

제11항에 있어서,

예방, 완화 또는 치료 후, 사용자는 아래 이점 중 적어도 하나를 얻을 수 있는, 질병을 예방, 완화 또는 치료하는 방법:

1) 임신할 수 있다.

2) 월경통이 완화되고, 바람직하게는 월경통 통증 지수의 평균 지수가 1점 이상 떨어지거나 통증 등급이 한 등급 떨어질 때까지 완화된다.

3) 월경 출혈량은 여성의 정상적인 월경 출혈량의 50%, 40%, 30% 이하, 바람직하게는 10%, 더 바람직하게는 정상적인 평균 출혈량으로 감소된다.

4) 월경 출혈 기간이 10일 이하로 단축되며, 바람직하게는 9일, 8일, 7일 이하로 단축된다.

청구항 14

제11항에 있어서,

피로로퀴놀린 퀴논의 유도체는 생체 내에서 분해되거나 대사되어 피로로퀴놀린 퀴논을 얻을 수 있는 유도체인, 질병을 예방, 완화 또는 치료하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

피로로퀴놀린 퀴논의 유도체는 소화관에서 가수분해되어 피로로퀴놀린 퀴논을 얻을 수 있는 유도체인, 질병을 예방, 완화 또는 치료하는 방법.

청구항 16

제14항에 있어서,

피로로퀴놀린 퀴논의 유도체는 약학적으로 또는 식품학적으로 허용되는 염, C2-C6 에스테르, 아미드, 수화물, 결정, 공결정 또는 용매화물인, 질병을 예방, 완화 또는 치료하는 방법.

청구항 17

제11항에 있어서,

피로로퀴놀린 퀴논 또는 이의 유도체의 사용 회수는 1일 1회인, 질병을 예방, 완화 또는 치료하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 기존 화합물의 신규한 응용에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 월경통(dysmenorrhea)은 가장 흔한 부인과 증상 중 하나이고, 월경 전후 또는 월경 중에 하복부 통증, 추장(墜脹), 요산(腰酸) 또는 기타 불편함을 동반하는 것을 의미하고, 증상이 심한 경우 삶의 질에 영향을 미친다. 월경통은 원발성 월경통과 속발성 월경통으로 나뉘고, 원발성 월경통은 생식기관에 기질적 병변이 없는 월경통을 의미하며, 속발성 월경통은 골반강 기질적 질환으로 인한 월경통을 의미한다. 월경통의 원인은 아직 완전히 명확하지 않다. 일반적으로 속발성 월경통의 병인 및 치료 방안은 원발성 월경통과 다르다고 생각하며, 흔히 하복부 통증, 하복부 추장(墜脹), 항문 추통(墜痛), 성교통 등 다양한 통증 양상으로 나타나는 경우가 많다.

[0003] 대부분의 포유동물은 규칙적인 월경 기간이 없이 주로 은폐 월경이며 인간의 속발성 월경통 징후와 거의 비교성이 없다. 일부 영장류 동물도 월경을 하지만 속발성 월경통은 나타나지 않았다. 이로 인해 속발성 약물의 개발

과정에서 실제 이용 가능한 동물 모델이 부족하여 약물 개발이 제한된다. 기존 논문들도 월경 통증 동물이나 세포 모델에서의 실험 결과 사람에게 적용했을 때 종종 효과가 없음을 보여줬다. Durak, Yildirim, et al.(“Effect of vitamin C on the growth of experimentally induced endometriotic cysts." Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 39.7 (2013): 1253-1258)에서 지적한 바와 같이, 비타민 C의 보충은 용량 의존적으로 자궁내막 낭종의 부피와 무게를 상당히 감소시켰다. 그러나 주지하는 바와 같이 비타민 C의 보충은 인간의 월경통에 대한 치료 효과는커녕 완화 효과도 전혀 없다.

[0004] 현재 월경통 치료에 특별히 효과적인 약물은 없다. 종래의 월경통 치료제는 주로 호르몬제이다. 그러나 호르몬 또는 호르몬 유사 요법은 불임을 포함하는 심각한 부작용을 수반하여 응용 범위가 제한적이다.

[0005] 피로로퀴놀린 퀴논(Pyrroloquinoline Quinone, PQQ)은 트리카르복실산 퀴논 화합물이며, CAS No. 72909-34-3이고, IUPAC는 4,5-dioxo-1H-pyrrolo[2,3-f]quinoline-2,7,9-tricarboxylic acid라고 명명하였다. PQQ는 다양한 식자재에 널리 존재한다. 식자재 중 PQQ 함량은 약 3.65-61ng/g이며, 야채 중 파슬리와 피망, 과일 중 키위와 파파야, 음료의 녹차와 우롱차, 사람들이 자주 먹는 두부에서 PQQ 함량은 약 30ng/g이다. 기존 연구에 의하면 PQQ는 미생물, 식물, 동물 및 인간 세포의 급속한 성장을 자극할 수 있고, 신체의 과도한 자유 라디칼을 제거하고, 산화 손상으로부터 신체를 보호하며, 아세트알데히드가 아세트산으로 산화되는 속도를 가속시켜 인체 내의 아세트알데히드의 함량을 감소시킴으로써 알코올 섭취로 인한 간에 대한 독성 손상을 줄일 것으로 예상된다. CN110870866A는 급성 고산병 및 급성 고산 저산소증 손상의 예방 및 치료용 약물 제조에서의 피로로퀴놀린 퀴논의 응용을 개시하였고, CN110151764A는 피로로퀴놀린 퀴논이 지질다당류 유도 동물 섬유아세포 및 장관 염증 반응을 감소시킬 수 있음을 개시하였고, CN106265730A는 종양 다중약물 내성 역전에서의 피로로퀴놀린 퀴논(PQQ)의 응용을 개시하였고, CN105963297A는 화학요법 후 보조 요법에서의 피로로퀴놀린 퀴논의 응용을 개시하였고, CN103191115A는 당뇨병성 족부 병변의 치료 및/또는 개선에서의 피로로퀴놀린 퀴논의 응용을 개시하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 목적은 원발성 월경통, 속발성 월경통 및 속발성 월경통으로 인한 불임, 월경 이상을 예방, 치료하기 위한 약물의 제조에서의 PQQ의 응용을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명에서 사용된 기술방안은 아래와 같다.

[0008] 본 발명의 제1 측면에서, 질병을 예방, 완화 또는 치료하는 조성물의 제조에서의 피로로퀴놀린 퀴논 및 이의 유도체의 응용을 제공하고, 상기 질병은,

[0009] 원발성 월경통;

[0010] 속발성 월경통 및/또는 이의 수반 증상;

[0011] 월경 이상;으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0012] 일부 예에서, 속발성 월경통의 수반 증상은 속발성 월경통 치료로 인한 불임이다.

[0013] 일부 예에서, 월경 이상은 비정상적으로 증가된 월경 출혈량, 비정상적으로 증가된 월경 출혈 기간 및 35일을 초과한 월경 주기 중 적어도 하나를 포함한다.

[0014] 일부 예에서, 상기 비정상적으로 증가된 월경 출혈량은 여성의 정상적인 월경 출혈량의 50%를 초과하는 월경 출혈량을 의미한다.

[0015] 일부 예에서, 상기 비정상적으로 증가된 월경 출혈 기간은 월경 출혈 기간이 8일 이상임을 의미한다.

[0016] 일부 예에서, 피로로퀴놀린 퀴논의 유도체는 생체 내에서 분해되거나 대사되어 피로로퀴놀린 퀴논을 얻을 수 있는 유도체이다.

[0017] 일부 예에서, 피로로퀴놀린 퀴논의 유도체는 소화관에서 가수분해되어 피로로퀴놀린 퀴논을 얻을 수 있는 유도체이다.

[0018] 일부 예에서, 피로로퀴놀린 퀴논의 유도체는 약학적으로 또는 식품학적으로 허용되는 염, C2-C6 에스테르, 아미

드, 수화물, 결정, 공결정 또는 용매화물이다.

[0019] 일부 예에서, 피로로퀴놀린 퀴논을 기준으로, 경구 투여량은,

[0020] 원발성 월경통 또는 속발성 월경통을 예방할 경우, 약 5 mg/일~약 10 mg/일;

[0021] 경미한 월경통을 개선 또는 치료할 경우, 약 15 mg/일~약 20mg/일;

[0022] 중등도 월경통을 개선 또는 치료할 경우, 약 20 mg/일~약 30mg/일;

[0023] 중증도 월경통을 개선 또는 치료할 경우, 약 25 mg/일~약 100 mg/일;

[0024] 월경 이상을 개선 또는 치료할 경우, 약 20 mg/일~약 50mg/일;이다.

[0025] 일부 예에서, 상기 조성물은 식품, 건강기능 식품 또는 의약품이다.

[0026] 일부 예에서, 상기 조성물은 약학적으로 또는 식품학적으로 허용 가능한 보조재를 더 포함한다.

[0027] 일부 예에서, 상기 보조재는 담체, 용매, 항산화제 및 방부제에서 선택되는 적어도 하나이다.

[0028] 본 발명의 제2 측면은 질병을 예방, 완화 또는 치료하는 방법을 제공하고, 상기 질병은,

[0029] 원발성 월경통;

[0030] 속발성 월경통 및/또는 이의 수반 증상;

[0031] 월경 이상;으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0032] 환자를 진단하여, 원발성 월경통, 속발성 월경통 또는 월경 이상이 있는지 확정하고;

[0033] 상기 환자(경구 또는 주사 등)에게 예방, 완화, 치료 양의 피로로퀴놀린 퀴논 또는 이의 유도체 중 적어도 하나를 투여한다.

[0034] 일부 예에서, 피로로퀴놀린 퀴논을 기준으로, 경구 투여량은

[0035] 원발성 월경통 또는 속발성 월경통을 예방할 경우, 약 5 mg/일~약 10 mg/일;

[0036] 경미한 월경통을 개선 또는 치료할 경우, 약 15 mg/일~약 20mg/일;

[0037] 중등도 월경통을 개선 또는 치료할 경우, 약 20 mg/일~약 30mg/일;

[0038] 중증도 월경통을 개선 또는 치료할 경우, 약 25 mg/일~약 100 mg/일;

[0039] 월경 이상을 개선 또는 치료할 경우, 약 20 mg/일~약 50mg/일;이다.

[0040] 일부 예에서, 피로로퀴놀린 퀴논 또는 이의 유도체의 투여량은 환자의 개별 상황에 따라 상응하게 조절되고, 상기 개별 상황은 체중과 질병의 중증 정도를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0041] 일부 예에서, 속발성 월경통의 수반 증상은 속발성 월경통 치료로 인한 불임이다.

[0042] 일부 예에서, 월경 이상은 비정상적으로 증가된 월경 출혈량, 비정상적으로 증가된 월경 출혈 기간 및 35일을 초과한 월경 주기 중 적어도 하나를 포함한다.

[0043] 일부 예에서, 예방, 완화 또는 치료 후, 환자는 아래 이점 중 적어도 하나를 얻을 수 있다:

[0044] 1) 임신할 수 있다.

[0045] 2) 월경통이 완화되고, 바람직하게는 월경통 통증 지수의 평균 지수가 1점 이상 떨어지거나 통증 등급이 한 등급 떨어질 때까지 완화된다.

[0046] 3) 월경 출혈량은 여성의 정상적인 월경 출혈량의 50%, 40%, 30% 이하, 바람직하게는 10%, 더 바람직하게는 정상적인 평균 출혈량으로 감소된다.

[0047] 4) 월경 출혈 기간이 10일 이하로 단축되며, 바람직하게는 9일, 8일, 7일 이하로 단축된다.

[0048] 통증 지수 또는 통증 등급은 WHO 기준에 따라 결정하였다.

[0049] 일부 예에서, 속발성 월경통의 수반 증상은 속발성 월경통 치료로 인한 불임이다.

[0050] 일부 예에서, 월경 이상은 비정상적으로 증가된 월경 출혈량, 비정상적으로 증가된 월경 출혈 기간 및 35일을 초과한 월경 주기 중 적어도 하나를 포함한다.

[0051] 일부 예에서, 상기 비정상적으로 증가된 월경 출혈량은 여성의 정상적인 월경 출혈량의 50%를 초과하는 월경 출혈량을 의미한다.

[0052] 일부 예에서, 상기 비정상적으로 증가된 월경 출혈 기간은 월경 출혈 기간이 8일 이상임을 의미한다.

[0053] 일부 예에서, 피로로퀴놀린 퀴논의 유도체는 생체 내에서 분해되거나 대사되어 피로로퀴놀린 퀴논을 얻을 수 있는 유도체이다.

[0054] 일부 예에서, 피로로퀴놀린 퀴논의 유도체는 소화관에서 가수분해되어 피로로퀴놀린 퀴논을 얻을 수 있는 유도체이다.

[0055] 일부 예에서, 피로로퀴놀린 퀴논의 유도체는 약학적으로 또는 식품학적으로 허용되는 염, C2-C6 에스테르, 아미드, 수화물, 결정, 공결정 또는 용매화물이다.

발명의 효과

[0056] 발명자는 연구 과정에서 PQQ가 원발성 월경통, 속발성 월경통 및 월경 이상을 효과적으로 예방, 완화 또는 치료할 수 있음을 예기치 않게 발견했다.

[0057] 일부 예에서, PQQ 치료를 받으면, 1. 월경통 완화율은 100%이고; 2. 매월 평균 월경 출혈 기간은 약 2주에서 약 1주로 줄어들어 정상 평균 수준으로 회복되고; 3. 매월 평균 월경 출혈량은 30% 이상 감소하며 기본적으로 정상 평균 수준으로 회복되고; 4. 속발성 월경통으로 인한 장기 불임 환자 2명이 치료 3개월 이내에 임신하였다.

도면의 간단한 설명

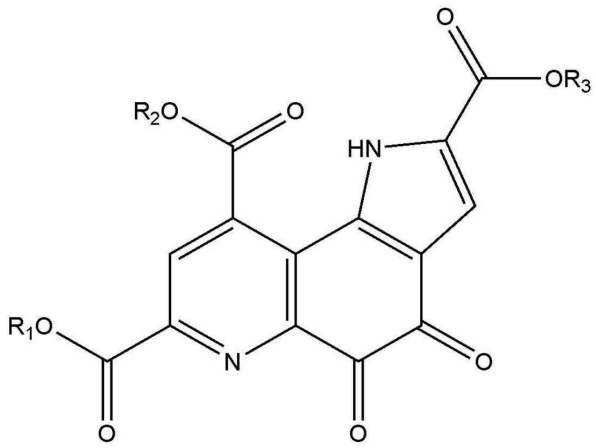
[0058] 도 1은 속발성 월경통 치료의 월경통 지수(VAS score) 변화를 나타낸다.

도 2는 월경 이상(생리 불순) 환자의 월경 기간 변화를 나타낸다.

도 3은 월경 이상(생리 불순) 환자의 생리대 사용량 변화를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0059] 본 발명에서, 화합물의 약학적으로 또는 식품학적으로 허용 가능한 유도체는, 특히 단순 유도체, 특히 이의 저급 에스테르, 저급 에테르, 저급 알킬 치환체, 약학 염 및 저급 아미드 중 하나를 의미하고, 즉, 탄소수 1 내지 6, 바람직하게는 탄소수 2 내지 6 및 탄소수 2 내지 4의 카르복실산, 알코올, 아민과 모화합물의 축합에 의해 얻어지는 유도체이다. 특히, 상기 피로로퀴놀린 퀴논의 유도체는 하기 일반식을 가지고,

[0060] 

[0061] 식에서, R_1~R_3는 동일하거나 상이하며, H, C1~C6의 탄화수소기, 천연 아미노산 잔기, Na, K, Li 등 약학적으로 허용가능한 기로부터 선택된다.

[0062] 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 모 화합물로부터 합성될 수 있으며, 예를 들면 *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use,* P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G.

Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002에서 설명된 바와 같다. 일반적으로, 이러한 염은 화합물의 유리 염기와 산의 물 또는 유기 용매 또는 양자의 혼합액 중의 반응에 의해 제조할 수 있고, 일반적으로 에틸 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매체를 사용한다.

[0063] 산 부가 염은 다양한 산(무기산 및 유기산)으로 제조될 수 있다. 산 부가 염의 예로는, 산으로 제조된 염을 포함하고, 상기 산은 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산(예를 들면 L-아스코르브산), L-아스파르트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 부티르산, (+) 장뇌산 , 장뇌-술폰산, (+)-(1S)-장뇌-10-술폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 계피산, 시트르산, 사이클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-디술폰산, 에탄술폰산, 2-히드록시에틸술폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락톤산, 젠티식산, 글루코헵톤산, D-글루콘산, 글루쿠론산(예를 들면 D-글루쿠론산), 글루탐산(예를 들면 L-글루탐산), α-케토글루타르산, 글리콜산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산, 이세티온산, (+)-L-락트산, (±)-DL-락트산, 락토바이오닉산, 말레산, 말산, (-)-L-말산, 말론산, (±)-DL-만델산, 메틸술폰산, 나프탈렌-2-술폰산, 나프탈렌-1,5-디술폰산, 1-히드록시-2-나프토산, 나이아신, 질산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 인산, 프로피온산, L-피로글루탐산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 세박산, 스테아르산, 숙신산, 황산, 탄닌산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔술폰산, 운데실렌산, 발레르산, 및 아실화된 아미노산 및 양이온 교환 수지로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0064] 발명자는 연구 중 PQQ 응용 시 PQQ가 원발성 월경통, 속발성 월경통 및 월경 이상을 효과적으로 완화하거나 치료할 수 있음을 예기치 않게 발견했다.

[0065] 일부 예에서, PQQ 치료를 받으면, 1. 월경통 완화율은 100%이고; 2. 매월 평균 월경 출혈 기간은 약 2주에서 약 1주로 줄어들어 정상 평균 수준으로 회복되고; 3. 매월 평균 월경 출혈량은 30% 이상 감소하며 기본적으로 정상 평균 수준으로 회복되고; 4. 속발성 월경통으로 인한 장기 불임 환자 2명이 치료 3개월 이내에 임신하였다. 구체적으로 아래와 같다:

[0066] **원발성 월경통 환자의 치료:**

[0067] 실험 인원: 100명, 원발성 월경통으로 확진, 실험군 및 대조군 각 50명.

[0068] 실험 방법: 실험군은 PQQ제제를 경구 투여하고, 대조군은 위약(僞藥)을 경구 투여한다. 실험 기간은 3개월이고, 월경 통증에 대해 질문하고 기록한다.

[0069] **실험 결과:**

[0070] 실험군: 실험 전과 비교하면, 월경통 지수가 개선된 사람은 100%이다.

[0071] 대조군: 실험 전과 비교하면, 월경통 지수가 개선된 사람은 20% 미만이고, 개선 정도의 평균치는 실험군보다 낮았다.

[0072]

원발성 월경통이 개선된 사람의 비율(자가 평가)		
평가 기간	PQQ군(50명)	대조군(50명)
1개월	98%	12%
3개월	100%	16%

[0073] 대조군과 비교하면, 실험군은 약물이 원발성 월경통 치료 효과가 있음을 증명했으며 통계적으로 유의미하다.

[0074] **속발성 월경통 환자의 치료:**

[0075] 실험 인원: 100명, 속발성 월경통으로 확진, 실험군 및 대조군 각 50명.

[0076] 실험 방법: 실험군은 PQQ제제를 경구 투여하고, 대조군은 위약을 경구 투여한다. 실험 기간은 3개월이고, 월경통증과 임신에 대해 질문하고 기록한다.

[0077] 실험 결과:

[0078] 실험군: 실험 전과 비교하면, 월경통 지수가 개선된 사람은 100%이고, 임신은 2례이다.

[0079] 대조군: 실험 전과 비교하면, 월경통 지수가 개선된 사람은 5% 미만이고, 개선 정도의 평균치는 실험군보다 훨씬 낮았고, 임신이 없었다.

[0080]

속발성 월경통이 개선된 사람의 비율		
평가 기간	PQQ군(50명)	대조군(50명)
1개월	82%	8%
3개월	100%	4%

[0081] 대조군과 비교하면, 실험군은 약물이 속발성 월경통 치료 효과가 있음을 증명했으며 통계적으로 유의미하다.

[0082] VAS 평점 기준에 따라 월경통 지수를 결정한다. 즉, 환자는 자신이 느끼는 통증의 정도에 따라 통증의 강도와 심리적인 불쾌한 경험 정도를 자가 평가한다.0점: 통증 없음;

[0083] 1-3점: 경미한 통증;

[0084] 4-6점: 중등도 통증;

[0085] 7-9점: 중증도 통증;

[0086] 10점: 견딜 수 없는 통증, 즉 극심한 통증.

[0087] 평균 월경통 지수 변화는 도 1에 도시된 바와 같고, 도면을 통해 알 수 있듯이, PQQ군의 월경통 지수가 크게 감소한 반면, 대조군의 월경통 지수는 크게 변하지 않았다. PQQ제제를 경구 투여하면 속발성 월경통을 크게 개선할 수 있음을 증명하였다.

[0088] **월경 이상 환자의 치료:**

[0089] 실험 인원: 100명, 월경 이상으로 확진, 실험군 및 대조군 각 50명.

[0090] 실험 방법: 실험군은 PQQ제제를 경구 투여하고, 대조군은 위약을 경구 투여한다. 실험 기간은 3개월이고, 월경 동안의 상태를 측정하고 기록한다(월경 기간을 기록하고, 생리대 수를 세고, 생리대 무게를 측정한다).

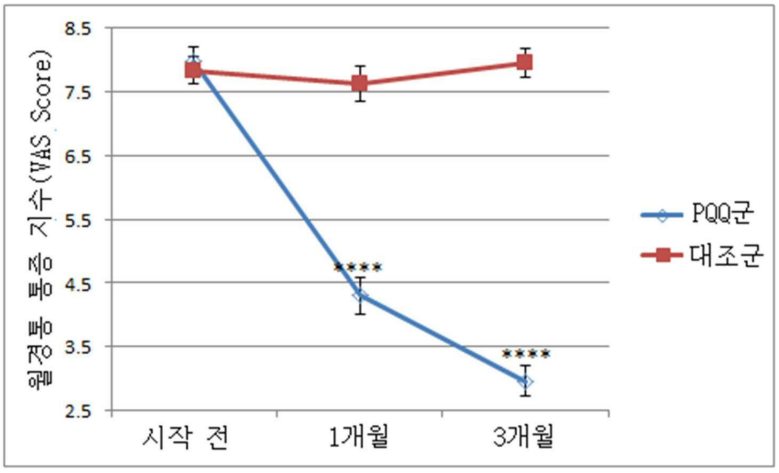
[0091] 실험 결과:

[0092] 실험 결과는 도 2 및 도 3에 도시된 바와 같다. 도 2 및 도 3을 통해 알 수 있듯이, 실험군의 경우, 실험 전과 비교하면, 월경 기간은 매월 평균 월경 출혈 기간이 약 2주에서 약 1주로 감소하고, 월경 출혈량은 매월 평균 월경 출혈량이 30% 이상 감소하였다. 대조군의 경우, 실험 전과 비교하면, 월경 기간은 뚜렷한 개선이 없고, 월경 출혈량은 뚜렷한 개선이 없다.

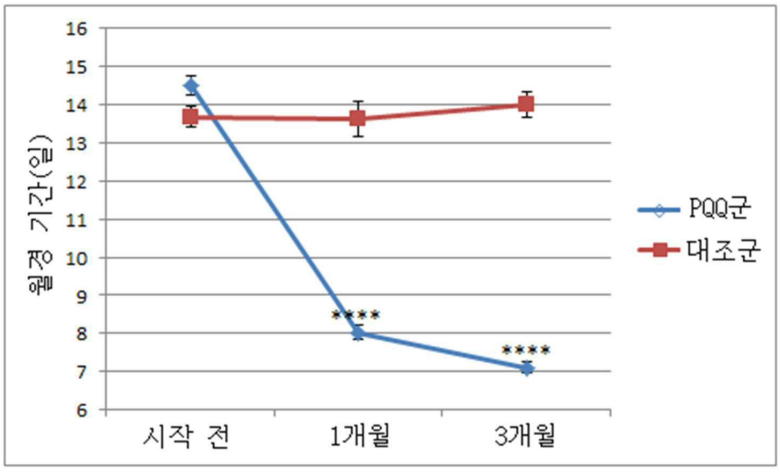
[0093] 대조군과 비교하면, 실험군은 약물이 월경 이상을 치료하는 효과가 있음을 증명했으며 통계적으로 유의미하다.

도면

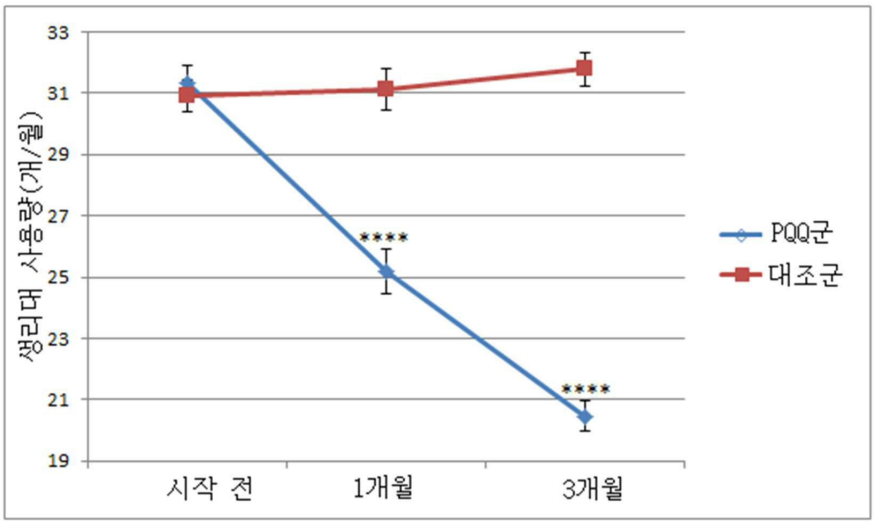
도면1



도면2


16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
월경 기간(일)
****
****
시작 전
1개월
3개월
PQQ군
대조군

도면3


33
31
29
27
25
23
21
19
생리대 사용량(개/월)
****
****
시작 전
1개월
3개월
PQQ군
대조군