(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116669732 A
(43)申请公布日 2023.08.29

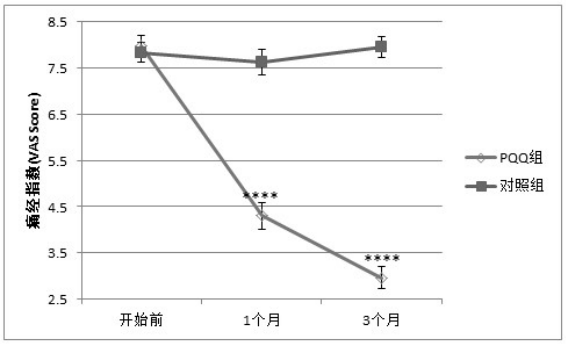
(21)申请号 202280008391.4
(22)申请日 2022.01.20
(66)本国优先权数据
202110140223.8 2021.02.02 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.06.21
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2022/072881 2022.01.20
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/166599 ZH 2022.08.11
(71)申请人 广州沪同有梧生物科技有限公司
地址 510630 广东省广州市黄埔区广州高新技术产业开发区科学城揽月路3号广州国际企业孵化器G区G105房
(72)发明人 郭凌 张筱文
(74)专利代理机构 广州市诺丰知识产权代理事务所(普通合伙) 44714
专利代理师 许飞
(51)Int.Cl.
A61K 31/4745(2006.01)

(54)发明名称

PQQ及其衍生物的新应用

(57)摘要

一种PQQ及其衍生物的新应用。PQQ可以有效缓解或治疗原发性痛经、继发性痛经和月经异常。经过服用PQQ治疗，病人可以达到：1.痛经缓解率100％；2.每月月经出血平均时长由约2周减少到约1周，恢复到正常平均水平；3.每月月经出血量平均减少超过30％，基本恢复到正常平均水平；4.两名继发性痛经引起的长年不孕不育病人，在3个月治疗期内怀孕。



CN 116669732 A

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2022 年 8 月 11 日 (11.08.2022)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2022/166599 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 36/534* (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01) *A61P 15/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/072881

(22) 国际申请日: 2022 年 1 月 20 日 (20.01.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202110140223.8 2021年2月2日 (02.02.2021) CN

(71) 申请人: 广州沪同有梧生物科技有限公司 (GUANGZHOU HUTONGYOUWU BIOTECHNOLOGY CO., LTD) [CN/CN]; 中国广东省广州市黄埔区广州高新技术产业开发区科学城揽月路3号广州国际企业孵化器G区G105房, Guangdong 510630 (CN)。

(72) 发明人: 郭凌 (GUO, Ling); 中国广东省广州市黄埔区广州高新技术产业开发区科学城揽月路3号广州国际企业孵化器G区G105房, Guangdong 510630 (CN)。 张筱文 (ZHANG, Xiaowen); 中国广东省广州市黄埔区广州高新技术产业开发区科学城揽月路3号广州国际企业孵化器G区G105房, Guangdong 510630 (CN)。

(74) 代理人: 广州市诺丰知识产权代理事务所 (普通合伙) (GUANGZHOU NUOFENG INTELLECTUAL PROPERTY AGENT); 中国广东省广州市番禺区市桥街大北路150号华兴商贸大厦1511室、1512室许飞, Guangdong 511406 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,

(54) **Title:** NEW USE OF PQQ AND DERIVATIVE THEREOF

(54) **发明名称:** PQQ 及其衍生物的新应用

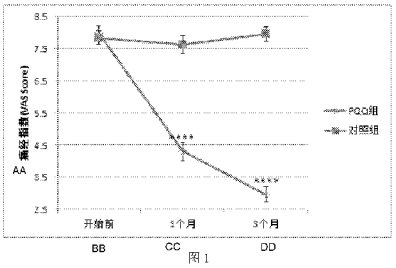


图1

AA Dysmenorrhea index (VAS Score)
BB Before administration
CC One month after administration
DD Three months after administration
EE PQQ group
FF Control group

(57) **Abstract:** A new use of PQQ and a derivative thereof. PQQ can effectively alleviate or treat primary dysmenorrhea, secondary dysmenorrhea and abnormal menstruation. After being treated with PQQ, the following effects can be achieved for patients: 1. the dysmenorrhea alleviation rate is 100%; 2. the average duration of a menstrual period in each month is reduced from about 2 weeks to about 1 week, and is returned to the normal average duration of a menstrual period; 3. the menstrual blood volume in each month is reduced by more than 30% on average, and is substantially returned to the normal average level of menstrual blood volume; and 4. two patients suffering from years of infertility caused by secondary dysmenorrhea are pregnant within a treatment period of 3 months.

(57) **摘要:** 一种PQQ及其衍生物的新应用。PQQ可以有效缓解或治疗原发性痛经、继发性痛经和月经异常。经过服用PQQ治疗，病人可以达到：1.痛经缓解率100%；2.每月月经出血平均时长由约2周减少到约1周，恢复到正常平均水平；3.每月月经出血量平均减少超过30%，基本恢复到正常平均水平；4.两名继发性痛经引起的长年不孕不育病人，在3个月治疗期内怀孕。

WO 2022/166599 A1

[见续页]

IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

PQQ及其衍生物的新应用

技术领域

[0001] 本发明涉及已有化合物的新应用。

背景技术

[0002] 痛经（dysmenorrhea）为最常见的妇科症状之一，指行经前后或月经期出现下腹部疼痛、坠胀，伴有腰酸或其他不适，症状严重影响生活质量者。痛经分为原发性痛经和继发性两类，原发性痛经指生殖器官无器质性病变的痛经；继发性痛经指由盆腔器质性疾病等引起的痛经。痛经的病因尚未完全明确。一般认为继发性痛经的发病原因、处理方案与原发性痛经不同。常常表现为各种疼痛方式：下腹痛、下腹坠胀、肛门坠痛、性交痛等。

[0003] 大多数哺乳动物并没有规律的经期，且以隐性月经为主，与人体的继发性痛经指征几乎不具有可比性。虽然部分灵长类动物也存在月经，但是其未见有继发性痛经的表现。这导致在继发性药物的开发过程中，缺乏实际可用的动物模型，限制了其药物开发的进程。已有的论文也表明，痛经动物或细胞模型中的实验结果，应用于人体时，往往是没有效果的。如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)指出，补充维生素C剂量依赖性显著减少了子宫内膜异位囊肿的体积和重量。然而周知补充维生素C对人类痛经没有任何缓解作用，更不用说治疗作用了。

[0004] 目前没有特别有效的痛经治疗药物。传统的痛经治疗药物，以激素类药物为主。然而激素或类激素治疗伴随有严重的副作用，包括但不限于不孕不育，这使得其应用范围受限。

[0005] 吡咯喹啉醌（Pyrroloquinoline Quinone，简称PQQ）是一种三羧酸醌类化合物，CAS No. 72909-34-3，IUPAC命名为4,5-dioxo-1 H -pyrrolo[2,3-f]quinoline-2,7,9-tricarboxylic acid。PQQ广泛存在于各种

食材中。PQQ在食材中的含量在3.65～61ng/g左右，蔬菜中欧芹、青椒，水果中的奇异果、木瓜，饮品中的绿茶、乌龙茶人们常吃的豆腐中，PQQ的含量都约为30ng/g。已有研究表明PQQ能够刺激微生物、植物、动物以及人体细胞快速生长；清除体内多余的自由基，保护机体免受氧化损伤；加快乙醛氧化成乙酸的速度来降低乙醛在体内的含量，从而有望减轻饮酒对肝脏造成的毒性损伤。CN110870866A公开了吡咯喹啉醌在防治急性高原反应和急性高原缺氧损伤药物制备中的应用；CN110151764A公开了吡咯喹啉醌可减轻脂多糖诱导的动物成纤维细胞和肠道炎症反应；CN106265730A公开了吡咯喹啉醌（PQQ）在逆转肿瘤多药耐药中的应用；CN105963297A公开了吡咯喹啉醌在化疗后辅助治疗中的应用；CN103191115A公开了吡咯喹啉醌在糖尿病足治疗和/或改善中的应用。

发明概述

技术问题

问题的解决方案

技术解决方案

[0006] 本发明的目的在于提供PQQ在制备预防、治疗原发性痛经、继发性痛经及继发性痛经引起的不孕不育、月经异常药物中的应用。

[0007] 本发明所采取的技术方案是：

[0008] 本发明的第一个方面，提供：

[0009] 吡咯喹啉醌及其衍生物在制备预防、缓解或治疗疾病组合物中的应用，所述疾病选自：

[0010] 原发性痛经；

[0011] 继发性痛经和/或其伴随症；

[0012] 月经异常。

[0013] 在一些实例中，继发性痛经的伴随症为治疗继发性痛经引起的不孕不育。

[0014] 在一些实例中，月经异常包括月经出血量异常增多、月经出血时长异常增长和月经周期长于35天至少一种。

[0015] 在一些实例中，所述月经出血量异常增多指月经出血量高于女性正常月经出血量的50%。

[0016] 在一些实例中，所述月经出血时长异常增长指月经出血时长不低于8天。

[0017] 在一些实例中，吡咯喹啉醌的衍生物为其可在体内消化或代谢得到吡咯喹啉醌的衍生物。

[0018] 在一些实例中，吡咯喹啉醌的衍生物为其可在消化道内水解得到吡咯喹啉醌的衍生物。

[0019] 在一些实例中，吡咯喹啉醌的衍生物为其药学上或食品学上可接受的盐、C2～C6酯、酰胺、水合物、晶体、共晶或溶剂化物。

[0020] 在一些实例中，以吡咯喹啉醌计，其口服用量为：

[0021] 预防原发性痛经或继发性痛经，约5 mg/天～约10 mg/天；

[0022] 改善或治疗轻度痛经，约15 mg/天～约20mg/天；

[0023] 改善或治疗中度痛经，约20 mg/天～约30mg/天；

[0024] 改善或治疗重度痛经，约25 mg/天～约100 mg/天；

[0025] 改善或治疗月经异常，约20 mg/天～约50mg/天。

[0026] 在一些实例中，所述组合物为食品、保健品或药品。

[0027] 在一些实例中，所述组合物还含有药学上或食品学上可接受的辅料。

[0028] 在一些实例中，所述辅料选自载体、溶剂、抗氧化剂、防腐剂中的至少一种。

[0029] 本发明的第二个方面，提供：

[0030] 一种预防、缓解或治疗疾病的方法，其特征在于：所述疾病选自：

[0031] 原发性痛经；

[0032] 继发性痛经和/或其伴随症；

[0033] 月经异常；

[0034] 对病人进行诊断，确定其具有原发性痛经、继发性痛经或月经异常；

[0035] 给予该病人（口服或注射等）预防、缓解或治疗量的吡咯喹啉醌或其衍生物中的至少一种。

[0036] 在一些实例中，以吡咯喹啉醌计，其口服用量为：

[0037] 预防原发性痛经或继发性痛经，约5 mg/天～约10 mg/天；

[0038] 改善或治疗轻度痛经，约15 mg/天～约20mg/天；

[0039] 改善或治疗中度痛经，约20 mg/天～约30mg/天；

[0040] 改善或治疗重度痛经，约25 mg/天～约100 mg/天；

[0041] 改善或治疗月经异常，约20 mg/天～约50mg/天。

[0042] 在一些实例中，吡咯喹啉醌或其衍生物的用量根据病人的个体情况进行相应的调整，所述个体情况包括但不限于体重、病情的严重程度。

[0043] 在一些实例中，继发性痛经的伴随症为治疗继发性痛经引起的不孕不育。

[0044] 在一些实例中，月经异常包括月经出血量异常增多、月经出血时长异常增长和月经周期长于35天至少一种。

[0045] 在一些实例中，预防、缓解或治疗后，病人可以获得如下收益中的至少一种：

[0046] 1) 可以怀孕；

[0047] 2) 痛经缓解，优选缓解至经期痛经疼痛指数平均分值下降1分以上或者疼痛等级下降一个等级；

[0048] 3) 月经出血量减少到不超出女性正常月经出血量的50%、40%、30%，优选10%，更佳为正常平均出血量；

[0049] 4) 月经出血时长缩短至不长于10天，优选缩短至不长于9天、8天、7天。

[0050] 疼痛指数或疼痛等级根据WHO的标准确定。

[0051] 在一些实例中，继发性痛经的伴随症为治疗继发性痛经引起的不孕不育。

[0052] 在一些实例中，月经异常包括月经出血量异常增多、月经出血时长异常增长和月经周期长于35天至少一种。

[0053] 在一些实例中，所述月经出血量异常增多指月经出血量高于女性正常月经出血量的50%。

[0054] 在一些实例中，所述月经出血时长异常增长指月经出血时长不低于8天。

[0055] 在一些实例中，吡咯喹啉醌的衍生物为其可在体内消化或代谢得到吡咯喹啉醌的衍生物。

[0056] 在一些实例中，吡咯喹啉醌的衍生物为其可在消化道内水解得到吡咯喹啉醌的衍生物。

[0057] 在一些实例中，吡咯喹啉醌的衍生物为其药学上或食品学上可接受的盐、C2～C6酯、酰胺、水合物、晶体、共晶或溶剂化物。

发明的有益效果

有益效果

[0058] 发明人在研究中意外发现，PQQ可以有效预防、缓解或治疗原发性痛经、继发性痛经和月经异常。

[0059] 在一些实例中，经过服用PQQ治疗，病人可以达到：1.痛经缓解率100%；2.每月月经出血平均时长由约2周减少到约1周，恢复到正常平均水平；3.每月月经出血量平均减少超过30%，基本恢复到正常平均水平；4.两名继发性痛经引起的长年不孕不育病人，在3个月治疗期内怀孕。

对附图的简要说明

附图说明

[0060] 图1是继发性痛经治疗的痛经指数(VAS score)变化情况；

[0061] 图2是月经异常（月经不调）病人治疗的月经时长变化情况；

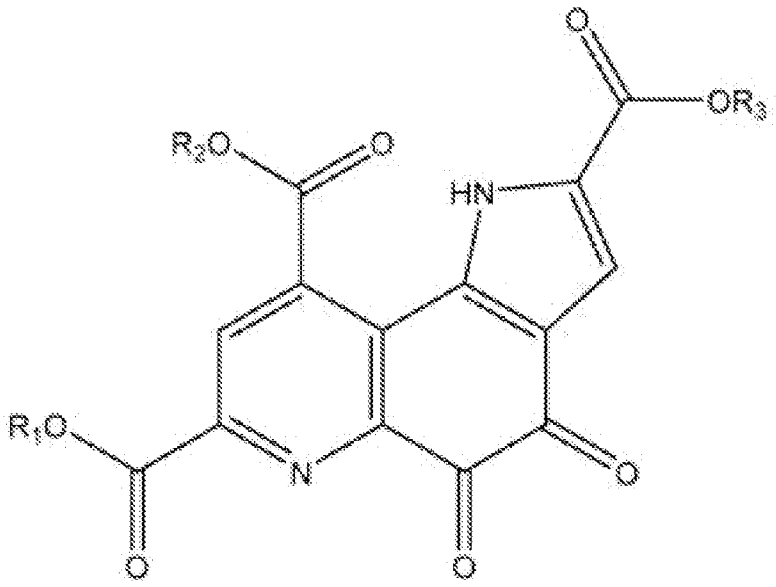
[0062] 图3是月经异常（月经不调）病人治疗的卫生巾用量变化情况。

发明实施例

本发明的实施方式

[0063] 本发明中，化合物药学上或食品学上可接受的衍生物，尤其指其简单衍生物，特别是其低级酯、低级醚、低级烷基取代物、药用盐、低级酰胺中的一种，即碳原子数在1～6，优选为2～6，2～4的羧酸、醇、胺与母化合物缩合得到的衍生物。特别的，所述吡咯喹啉醌的衍生物具有如下通式：

[]



[0064] 式中，R $_1$～R $_3$相同或不同，选自H、C1～C6的烃基、天然氨基酸残基、Na、K、Li等药学上可接受的基团。

[0065] 化合物药学上可接受的药用盐可以通过常规的化学方法从母体化合物合成，如在 Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor),ISBN:3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002中描述的方法。一般来说，这些盐可以由化合物的游离碱和酸在水或有机溶剂或二者的混合液中反应制得；通常，使用非水介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。

[0066] 酸加成盐可以通过各种酸（无机酸和有机酸）制得。酸加成盐的实例包括由酸制成的盐，所述酸选自由乙酸、2,2-二氯乙酸、已二酸、藻酸、抗坏血酸（如L-抗坏血酸）、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、丁酸、（+）樟脑酸、樟脑-磺酸、（+）-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟乙基磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、葡萄糖醛酸（如D-葡萄糖醛酸）、谷氨酸（如L-谷氨酸）、α-酮戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟乙磺酸、（+）-L-乳酸、（±）-DL-乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、（-）-L-苹果酸、丙二酸、（±）-DL-扁桃酸、甲基磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清

酸、草酸、棕榈酸、帕莫酸、磷酸、丙酸、L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫酸、单宁酸、（+）-L-酒石酸、硫氰酸、 p-甲苯磺酸、十一碳烯酸和戊酸，以及酰化氨基酸和阳离子交换树脂组成的组。

[0067] 发明人在研究中PQQ的应用时意外发现，PQQ可以有效缓解或治疗原发性痛经、继发性痛经和月经异常。

[0068] 在一些实例中，经过服用PQQ治疗，病人可以达到：1.痛经缓解率100%；2.每月月经出血平均时长由约2周减少到约1周，恢复到正常平均水平；3.每月月经出血量平均减少超过30%，基本恢复到正常平均水平；4.两名继发性痛经引起的长年不孕不育病人，在3个月治疗期内怀孕。具体如下所示：

[0069] 原发性痛经病人的治疗：

[0070] 实验人数：100人，已经确诊为原发性痛经，实验组和对照组各50人。

[0071] 实验方法：实验组，口服PQQ制剂；对照组：口服安慰剂。实验时长3个月，询问并记录月经疼痛情况。

[0072] 实验结果：

[0073] 实验组：与实验开始前相比，痛经指数出现改善人数100%。

[0074] 对照组：与实验开始前相比，痛经指数出现改善人数不足20%，且改善程度平均值低于实验组。

[]

原发性痛经改善人数比例（自我评估）		
评估时间	PQQ 组（50 人）	对照组（50 人）
1 个月	98%	12%
3 个月	100%	16%

[0075] 与对照组相比，实验组证明药物具有治疗原发性痛经的作用，具有显著的统计学意义。

[0076] 继发性痛经病人的治疗：

[0077] 实验人数：100人，已经确诊为继发性痛经，实验组和对照组各50人。

[0078] 实验方法：实验组，口服PQQ制剂；对照组：口服安慰剂。实验时长3个月，询

问并记录月经疼痛情况以及怀孕情况。

[0079] 实验结果：

[0080] 实验组：与实验开始前相比，痛经指数出现改善人数100%； 2例怀孕。

[0081] 对照组：与实验开始前相比，痛经指数出现改善人数不足5%，且改善程度平均值远低于实验组；未见怀孕。

[]

继发性痛经改善人数比例		
评估时间	PQQ 组（50 人）	对照组（50 人）
1 个月	82%	8%
3 个月	100%	4%

[0082] 与对照组相比，实验组证明药物具有治疗继发性痛经的作用，具有显著的统计学意义。

[0083] 基于VAS评分标准确定痛经指数，即患者根据自己感受到的疼痛程度，自我评价疼痛的强度及心理上不愉快的体验程度，其中：

[0084] 0分：无痛；

[0085] 1-3分：轻度疼痛；

[0086] 4-6分：中度疼痛；

[0087] 7-9分：重度疼痛；

[0088] 10分：不可忍受的疼痛即剧痛。

[0089] 平均痛经指数变化如图1所示，从图中可以看出，PQQ组的痛经指数显著下降，而对照组的痛经指数没有显著变化。证明口服PQQ制剂可以显著改善继发性痛经。

[0090] 月经异常病人的治疗：

[0091] 实验人数：100人，已经确诊为月经异常，实验组和对照组各50人。

[0092] 实验方法：实验组，口服PQQ制剂；对照组：口服安慰剂。实验时长3个月，测量并记录月经期间情况(记录月经时长，进行卫生巾计数以及卫生巾称重)。

[0093] 实验结果：

[0094] 实验结果如图2和图3所示。由图2和图3可知，实验组：与实验开始前相比，月经时长：每月月经出血平均时长由约2周减少到约1周；月经出血量：每月月经出血量平均减少超过30%；对照组：与实验开始前相比，月经时长：无显著改善；月经出血量：无显著改善。

[0095] 与对照组相比，实验组证明药物具有治疗月经异常的作用，具有显著的统计学意义。

权利要求书

[权利要求 1] 吡咯喹啉醌及其衍生物在制备预防、缓解或治疗疾病组合物中的应用，其特征在于：所述疾病选自：

原发性痛经；

继发性痛经和/或其伴随症；

月经异常。

[权利要求 2] 根据权利要求1所述的应用，其特征在于：

继发性痛经的伴随症为继发性痛经引起的不孕不育；

月经异常包括月经出血量异常增多、月经出血时长异常增长和月经周期长于35天至少一种。

[权利要求 3] 根据权利要求2所述的应用，其特征在于：

所述月经出血量异常增多指月经出血量高于女性正常月经出血量的50%；

所述月经出血时长异常增长指月经出血时长不低于8天。

[权利要求 4] 根据权利要求1所述的应用，其特征在于：吡咯喹啉醌的衍生物为其可在体内消化或代谢得到吡咯喹啉醌的衍生物。

[权利要求 5] 根据权利要求4所述的应用，其特征在于：吡咯喹啉醌的衍生物为其可在消化道内水解得到吡咯喹啉醌的衍生物。

[权利要求 6] 根据权利要求4所述的应用，其特征在于：吡咯喹啉醌的衍生物为其药学上或食品学上可接受的盐、C2～C6酯、酰胺、水合物、晶体、共晶或溶剂化物。

[权利要求 7] 根据权利要求1所述的应用，其特征在于：以吡咯喹啉醌计，其口服用量为：

预防原发性痛经或继发性痛经，约5 mg/天～约10 mg/天；

改善或治疗轻度痛经，约15 mg/天～约20mg/天；

改善或治疗中度痛经，约20 mg/天～约30mg/天；

改善或治疗重度痛经，约25 mg/天～约100 mg/天；

改善或治疗月经异常，约20 mg/天～约50mg/天。

[权利要求 8] 根据权利要求1所述的应用，其特征在于：所述组合物为食品、保健品或药品。

[权利要求 9] 根据权利要求1所述的应用，其特征在于：所述组合物还含有药学上或食品学上可接受的辅料。

[权利要求 10] 根据权利要求9所述的应用，其特征在于：所述辅料选自载体、溶剂、抗氧化剂、防腐剂中的至少一种。

[权利要求 11] 一种预防、缓解或治疗疾病的方法，其特征在于：所述疾病选自：

原发性痛经；

继发性痛经和/或其伴随症；

月经异常；

其治疗方法包括：

对病人进行诊断，确定其具有原发性痛经、继发性痛经或月经异常；

给予该病人预防、缓解或治疗量的吡咯喹啉醌或其衍生物中的至少一种；

优选的，以吡咯喹啉醌计，其口服用量为：

预防原发性痛经或继发性痛经，约5 mg/天～约10 mg/天；

改善或治疗轻度痛经，约15 mg/天～约20mg/天；

改善或治疗中度痛经，约20 mg/天～约30mg/天；

改善或治疗重度痛经，约25 mg/天～约100 mg/天；

改善或治疗月经异常，约20 mg/天～约50mg/天。

[权利要求 12] 根据权利要求11所述的方法，其特征在于：

继发性痛经的伴随症为治疗继发性痛经引起的不孕不育；

月经异常包括月经出血量异常增多、月经出血时长异常增长和月经周期长于35天至少一种。

[权利要求 13] 根据权利要求11所述的方法，其特征在于：预防、缓解或治疗后，使用者可以获得如下收益中的至少一种：

可以怀孕；

痛经缓解，优选缓解至经期痛经疼痛指数平均分值下降1分以上或者

疼痛等级下降一个等级；

月经出血量减少到不超出女性正常月经出血量的50%、40%、30%，优选10%，更佳为正常平均出血量；

月经出血时长缩短至不长于10天，优选缩短至不长于9天、8天、7天。

[权利要求 14] 根据权利要求11所述的方法，其特征在于：吡咯喹啉醌的衍生物为其可在体内消化或代谢得到吡咯喹啉醌的衍生物。

[权利要求 15] 根据权利要求14所述的方法，其特征在于：吡咯喹啉醌的衍生物为其可在消化道内水解得到吡咯喹啉醌的衍生物。

[权利要求 16] 根据权利要求14所述的方法，其特征在于：吡咯喹啉醌的衍生物为其药学上或食品学上可接受的盐、C2～C6酯、酰胺、水合物、晶体、共晶或溶剂化物。

[权利要求 17] 根据权利要求11所述的方法，其特征在于：吡咯喹啉醌或其衍生物的使用次数为每天一次。

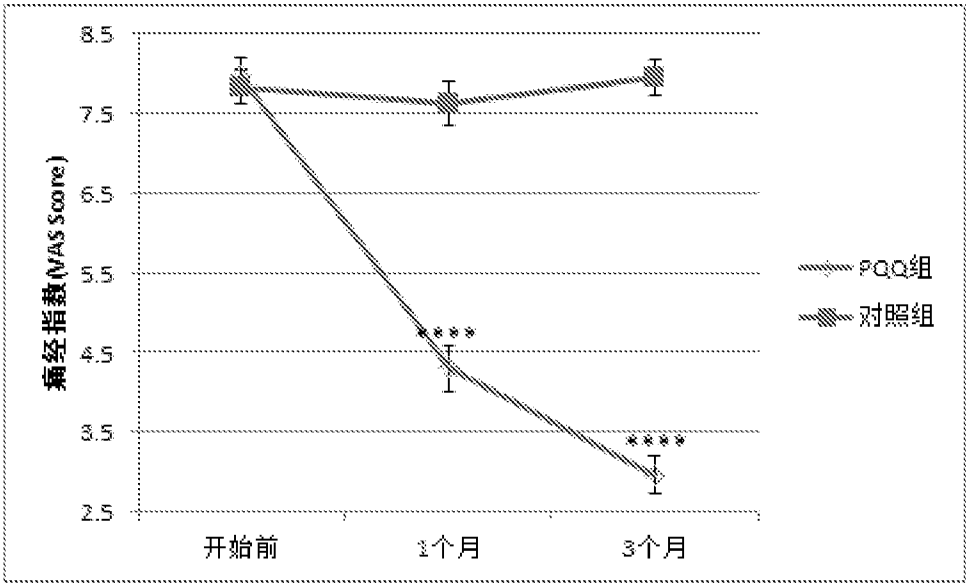

痛经指数(VAS score)
8.5
7.5
6.5
5.5
4.5
3.5
2.5
开始前
1个月
3个月
PQQ组
对照组
****
****

图 1

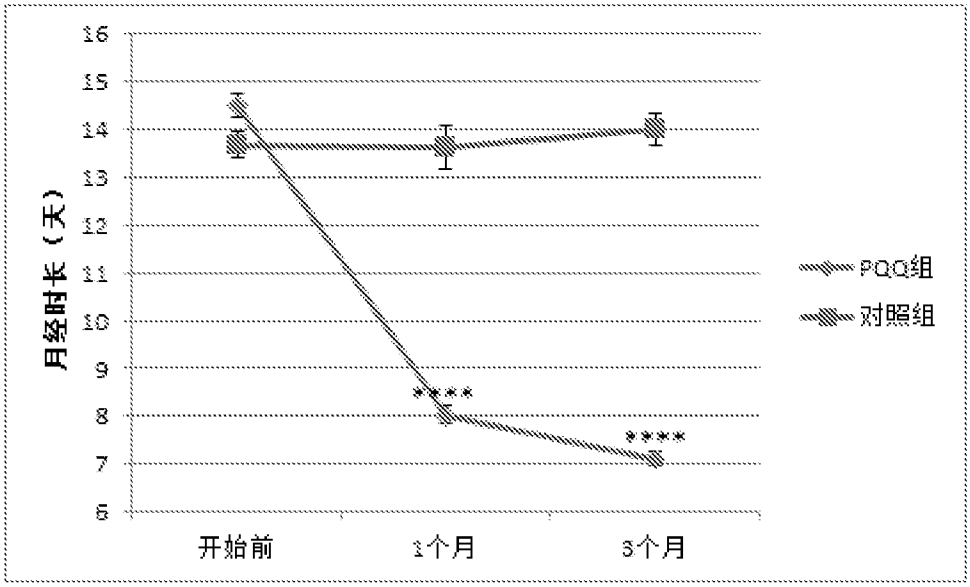

月经时长（天）
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
开始前
1个月
3个月
PQQ组
对照组
****
****

图 2

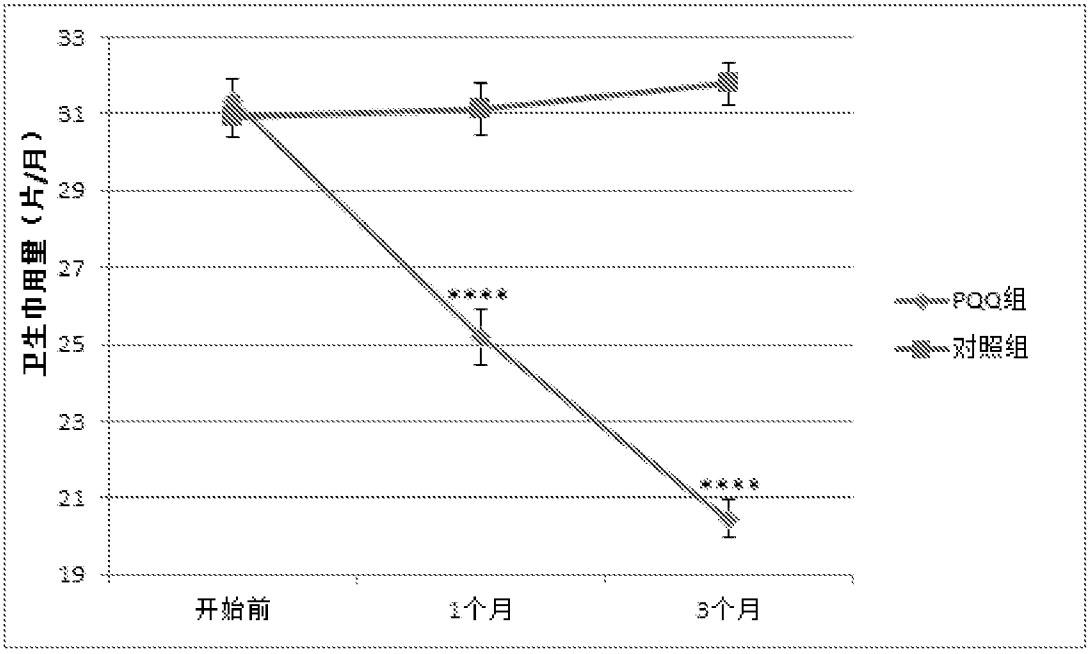


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/072881

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/4745(2006.01)i; A61K 36/534(2006.01)i; A61P 15/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D;A61K;A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, STN, EPODOC, CNPAT, CNKI, 万方, WANFANG: 广州沪同有梧生物科技, 郭凌, 张筱文, 吡咯喹啉醌, 吡咯并喹啉奎宁, 三羧酸醌, 痛经, 月经, 经期, 原发性, 继发性, 子宫, 内膜异位, 内异症, 不孕, 不育, 怀孕, pyrroloquinoline, quinone, PQQ, dysmenorrhea, adenomyosis, infertility, pregnancy, 72909-34-3

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 104856996 A (NANJING SHUPENG BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 26 August 2015 (2015-08-26) abstract, and description, paragraphs [0001]-[0023]	1-17
X	CN 105853502 A (SHENZHEN TAISHENGYUAN HEALTH INDUSTRY CO., LTD.) 17 August 2016 (2016-08-17) abstract, and description, paragraphs [0001]-[0010]	1-17
A	CN 102665707 A (IASOMAI AB) 12 September 2012 (2012-09-12) abstract, and description, paragraphs [0001]-[0008]	1-17
A	RUCKER, R. et al. "Potential Physiological Importance of Pyrroloquinoline Quinone" *Alternative Medicine Review,* Vol. 14, No. 3, 31 December 2009 (2009-12-31), pp. 268-277	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
01 April 2022	**19 April 2022**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/072881

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **11-17**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] The subject matter of claims 11-17 is "a method for preventing, alleviating, or treating a disease", relates to a living human or animal body, and belongs to a method for preventing or treating a disease. The present report is formed on the basis of a pharmaceutical use.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/072881

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	104856996	A	26 August 2015	WO	2016173435	A1	03 November 2016
				US	2018140596	A1	24 May 2018
				US	2021137915	A1	13 May 2021
CN	105853502	A	17 August 2016		None		
CN	102665707	A	12 September 2012	ES	2382167	T3	06 June 2012
				AT	536870	T	15 December 2011
				EP	2305238	A1	06 April 2011
				CN	106974900	A	25 July 2017
				DK	2305238	T3	26 March 2012
				AU	2010299801	A1	19 April 2012
				CN	107007584	A	04 August 2017
				US	2012238627	A1	20 September 2012
				JP	2013505916	A	21 February 2013
				WO	2011036265	A1	31 March 2011
				RU	2012116441	A	27 October 2013
				PL	2305238	T3	31 July 2012

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/072881

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/4745(2006.01)i; A61K 36/534(2006.01)i; A61P 15/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D;A61K;A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

WPI,STN,EPODOC,CNPAT,CNKI,万方,广州沪同有梧生物科技,郭凌,张筱文,吡咯喹啉醌,吡咯并喹啉奎宁,三羧酸醌,痛经,月经,经期,原发性,继发性,子宫,内膜异位,内异症,不孕,不育,怀孕,pyrroloquinoline,quinone,PQQ,dysmenorrhea,adenomyosis,infertility, pregnancy,72909-34-3

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 104856996 A (南京舒鹏生物科技有限公司) 2015年8月26日 (2015-08-26) 说明书摘要和说明书第[0001]-[0023]段	1-17
X	CN 105853502 A (深圳市太生源健康产业有限公司) 2016年8月17日 (2016-08-17) 说明书摘要和说明书第[0001]-[0010]段	1-17
A	CN 102665707 A (伊亚索梅股份公司) 2012年9月12日 (2012-09-12) 说明书摘要和说明书第[0001]-[0008]段	1-17
A	RUCKER, R. 等. "Potential Physiological Importance of Pyrroloquinoline Quinone" Alternative Medicine Review, 第14卷，第3期，2009年12月31日 (2009-12-31)，第268-277页	1-17

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2022年4月1日	2022年4月19日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 李伟 电话号码 86-(010)-53962165

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/072881

第II栏　某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☑ 权利要求： 11-17
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

[1] 权利要求11-17的主题为“一种预防、缓解或治疗疾病的方法”，均涉及有生命的人体或动物体，属于疾病的预防或治疗方法。本报告是基于制药用途的基础上做出的。

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/072881

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	104856996	A	2015年8月26日	WO	2016173435	A1	2016年11月3日
				US	2018140596	A1	2018年5月24日
				US	2021137915	A1	2021年5月13日
CN	105853502	A	2016年8月17日		无		
CN	102665707	A	2012年9月12日	ES	2382167	T3	2012年6月6日
				AT	536870	T	2011年12月15日
				EP	2305238	A1	2011年4月6日
				CN	106974900	A	2017年7月25日
				DK	2305238	T3	2012年3月26日
				AU	2010299801	A1	2012年4月19日
				CN	107007584	A	2017年8月4日
				US	2012238627	A1	2012年9月20日
				JP	2013505916	A	2013年2月21日
				WO	2011036265	A1	2011年3月31日
				RU	2012116441	A	2013年10月27日
				PL	2305238	T3	2012年7月31日