



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0141194
(43) 공개일자 2024년09월25일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 8/60</i> (2006.01) <i>A61K 8/06</i> (2006.01)
 <i>A61K 8/98</i> (2006.01) <i>A61Q 19/08</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 8/60</i> (2013.01)
 <i>A61K 8/062</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7028470
 (22) 출원일자(국제) 2023년01월27일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년08월23일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2023/051998
 (87) 국제공개번호 WO 2023/144301
 국제공개일자 2023년08월03일</p> <p>(30) 우선권주장
 22153591.7 2022년01월27일
 유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
 디에스엠 아이피 어셋츠 비.브이.
 네덜란드 엔엘-6411 티이 헤르렌 헤트 오버룬 1</p> <p>(72) 발명자
 부텔 라이터
 스위스 4303 카이저아우그스트 부르미스베크 576
 디에스엠 누트리셔널 프로덕츠 리미티드 파텐트
 디파트먼트</p> <p>(74) 대리인
 제일특허법인(유)</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **신규 용도**

(57) 요약

본 발명은 노화-방지 활성 성분으로서의 중성 코어 인간 모유 올리고당, 예컨대 특히 락토-N-(네오)테트라오스의 용도 및 국소 노화-방지 조성물에서의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 8/986 (2013.01)

A61Q 19/08 (2013.01)

A61K 2800/74 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

대상체(subject)의 피부 노화를 예방, 감소 또는 치료하기 위한, 갈락토스, N-아세틸글루코사민, 및 글루코스 모노사카라이드를 포함하는 중성 코어(neutral core) 인간 모유 올리고당의 비치료적(non-therapeutic) 용도.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 인간 모유 올리고당이 트리-, 테트라-, 헥사-, 옥타- 또는 데카사카라이드로 이루어진 군, 바람직하게는 트리-, 테트라- 및 헥사사카라이드로 이루어진 군, 가장 바람직하게는 테트라사카라이드 군에서 선택되는, 용도.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 갈락토스, N-아세틸글루코사민, 및 글루코스 모노사카라이드가 서로 β -(1-3) 또는 β -(1-4) 결합을 통해 연결되는, 용도.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 인간 모유 올리고당이 락토-N-트리오스 II, 락토-N-테트라오스, 락토-N-네오테트라오스, 락토-N-헥사오스, 락토-N-네오헥사오스, 파라-락토-N-헥사오스 및 파라-락토-N-네오헥사오스 및 이들의 혼합물로 이루어진 군, 바람직하게는 락토-N-트리오스 II, 락토-N-테트라오스 및/또는 락토-N-네오테트라오스로 이루어진 군, 가장 바람직하게는 락토-N-테트라오스 및/또는 락토-N-네오테트라오스로 이루어진 군에서 선택되는, 용도.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 인간 모유 올리고당이 피부에서 I형 콜라겐의 생성을 증가 또는 유지하거나, I형 콜라겐의 감소를 늦추는, 용도.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 용도가, 인간 모유 올리고당을 포함하는 화장품 또는 피부과용 조성물(dermatological composition)의 형태인, 용도.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물 중 인간 모유 올리고당의 양이 조성물의 총 중량을 기준으로 0.01 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 7.5 중량%, 가장 바람직하게는 0.2 내지 5 중량%의 범위에서 선택되는, 용도.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물이 잔존형(leave-on) 조성물인, 용도.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물이 30 중량% 이상, 더욱 바람직하게는 40 중량% 이상, 가장 바람직하게는 45 중량% 이상의 물, 예를 들어 특히 50 내지 90 중량%의 물로 이루어진 담체를 포함하는, 용도.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물이, 수성 상에 분산된 유성 상을 포함하는 O/W 에멀전인, 용도.

청구항 11

대상체, 바람직하게는 30세 이상, 바람직하게는 40세 이상, 가장 바람직하게는 50세 이상의 대상체의 피부 노화를 예방, 감소 또는 치료하기 위한 비치료적 방법으로,

갈락토스, N-아세틸글루코사민, 및 글루코스 모노사카라이드를 포함하는 중성 코어 인간 모유 올리고당, 및 화장품용으로(cosmetically) 허용되는 담체를 포함하는 화장품 또는 피부과용 조성물을 대상체의 필요로 하는 피부 부위에 투여하는 단계, 및

임의적으로, 효과를 인식(appreciating)하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 인간 모유 올리고당이 락토-N-트리오스 II, 락토-N-테트라오스, 락토-N-네오테트라오스, 락토-N-헥사오스, 락토-N-네오헥사오스, 파라-락토-N-헥사오스 및 파라-락토-N-네오헥사오스 및 이들의 혼합물로 이루어진 군, 바람직하게는 락토-N-트리오스 II, 락토-N-테트라오스 및/또는 락토-N-네오테트라오스로 이루어진 군, 가장 바람직하게는 락토-N-테트라오스 및/또는 락토-N-네오테트라오스로 이루어진 군에서 선택되는, 방법.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서,

상기 조성물 중 인간 모유 올리고당의 양이 조성물의 총 중량을 기준으로 0.01 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 7.5 중량%, 가장 바람직하게는 0.2 내지 5 중량%의 범위에서 선택되는, 방법.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

피부에 적용되는 조성물의 양이 0.1 내지 3mg/cm² 피부의 범위, 예를 들어 바람직하게는 0.1 내지 2mg/cm² 피부의 범위, 가장 바람직하게는 0.5 내지 2mg/cm² 피부의 범위에서 선택되는, 방법.

청구항 15

인간 섬유아세포(fibroblast)에서 I형 콜라겐의 발현을 증가시키기 위한, 갈락토스, N-아세틸글루코사민, 및 글루코스 모노사카라이드를 포함하는 중성 코어 인간 모유 올리고당의 비치료적 용도.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은, 노화-방지 활성 성분으로서의 중성 코어 인간 모유 올리고당(neutral core human milk oligosaccharide), 특히 락토-N-(네오)테트라오스의 용도, 및 국소 노화-방지 조성물에서의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0001]

- [0002] 인간의 피부는 인체에서 가장 큰 기관이며, 신체를 외부 환경으로부터 분리하는 장벽이다. 인간의 피부는 표피, 진피, 피하 조직으로 분류되는 여러 층으로 구성되어 있다. 표피는, 피부의 가장 바깥쪽 층이며 주로, 표피의 약 90%를 차지하는 각질 세포, 및 표피의 베이스에 있으며 멜라닌을 만드는 멜라닌 세포로 형성된다. 표피의 주요 기능은, 환경적 도전, 예컨대 자외선, 열, 화학 물질, 오염, 및 병원균(pathogen), 예컨대 박테리아, 곰팡이, 기생충 및 바이러스에 대한 투과성 장벽을 형성하는 것이다. 또한 내부에서 외부로의 통제되지 않은 수분 증발로부터 신체를 보호하여 수분 균형과 피부 대사를 유지한다.
- [0003] 진피는 피부의 제2 층이다. 진피에서, 가장 풍부한 세포 유형은 진피 섬유아세포로서, 이는 세포외 기질(ECM)을 생성하여 결합 조직을 생성하는 역할을 한다. 상기 ECM은 세포외 거대 분자 및 미네랄, 예컨대 콜라겐, 효소, 당단백질 및 하이드록시아파타이트로 구성된 3차원 네트워크이다. ECM은 피부에 강도 및 온전성(integrity)을 부여한다.
- [0004] 세포외 기질(ECM)의 주요 구조 단백질인 I형 콜라겐은 섬유아세포에서 분비되어 진피 건조 중량의 90% 초과를 형성한다. 프로콜라겐으로서 생성되고, 이후 콜라겐을 성숙시키기 위해 가공된다.
- [0005] 노화 과정은 신체의 모든 시스템에 영향을 미치는 역동적이고 변하지 않는 현상이다. 내인성(연령-관련) 또는 외인성(만성적 광 노출, 열, 오염, 화학 물질, 독소) 노화는 조직, 특히 피부의 비가역적 퇴화(degeneration)로 이어진다는 것이 알려져 있다. 피부에서, 노화의 눈에 띄는 징후는 특히 미세-라인, 주름살 및 처짐이다. 결합 조직의 가장 중요한 단백질인 콜라겐의 변형은 이러한 해부학적 변화의 주요 요인이다. 콜라겐은 지속적으로 생성되고 재활용되지만, 나이가 들면서 콜라겐 합성 속도가 상당히 감소하여 피부 노화의 눈에 띄는 증상으로 이어진다.
- [0006] 따라서, 콜라겐 생성을 증가시키고 피부-노화 및 이와 관련된 눈에 띄는 징후에 대응할 수 있는 천연 성분에 대한 지속적인 요구가 있다.
- [0007] 놀랍게도, 특정 인간 모유 올리고당, 즉 갈락토스, N-아세틸글루코사민, 및 글루코스 모노사카라이드, 예컨대 락토-N-테트라오스(LNT) 또는 락토-N-네오테트라오스(LNnT)를 포함하는 중성 코어 인간 모유 올리고당은 인간 피부 섬유아세포에서 콜라겐 합성을 상당히 증가시킬 수 있다는 사실이 발견되었다.

발명의 내용

- [0008] 따라서, 제1 실시양태에서 본 발명은, (피부 노화를 예방, 감소 또는 치료가 필요한) 대상체(subject)의 피부 노화를 예방, 감소 또는 치료하기 위한, 갈락토스, N-아세틸글루코사민, 및 글루코스 모노사카라이드를 포함하는 중성 코어 인간 모유 올리고당의 비치료적(non-therapeutic) 용도에 관한 것이다.
- [0009] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 대상체의 피부 노화를 예방, 감소 또는 치료하는 데 사용하기 위한, 갈락토스, N-아세틸글루코사민, 및 글루코스 모노사카라이드를 포함하는 중성 코어 인간 모유 올리고당에 관한 것이다.
- [0010] 추가 측면에서, 본 발명은, 대상체의 피부 노화를 예방, 감소 또는 치료하기 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은, 갈락토스, N-아세틸글루코사민, 및 글루코스 모노사카라이드를 포함하는 중성 코어 인간 모유 올리고당을 대상체에게, 특히 대상체의 필요로 하는 피부 부위, 예컨대 얼굴 피부, 손 피부 및 광노화된 피부에 투여하는 단계, 및 임의적으로, 효과를 인식(appreciating)하는 단계를 포함한다.
- [0011] 콜라겐은 피부의 강도 및 구조에 중요한 역할을 한다. 피부의 더 깊은 부분에서 콜라겐 항상성은 분해 및 합성 경로의 균형을 유지함으로써 유지되고 콜라겐 생성과 분해 사이의 균형이 왜곡되면 피부 노화로 이어질 수 있다.
- [0012] 본 발명에 따르면, 갈락토스, N-아세틸글루코사민, 및 글루코스 모노사카라이드를 포함하는 코어 인간 모유 올리고당은 인간 피부 섬유아세포에서 I형 콜라겐을 증가시키고, 따라서 특히 노화 및/또는 노화된 피부에서 피부 항상성을 유지할 수 있다는 것이 발견되었다.
- [0013] 따라서, 본 발명은 또한, (미처리 대조군에 비해) 피부의 섬유아세포에서 (I형) 콜라겐 생성을 증가시키기 위한, 갈락토스, N-아세틸글루코사민, 및 글루코스를 포함하는 중성 코어 인간 모유 올리고당의 용도에 관한 것이다.
- [0014] 본 발명은 또한, (미처리 대조군에 비해) 피부의 섬유아세포에서 (I형) 콜라겐의 발현을 증가시키기 위한, 갈락토스, N-아세틸글루코사민, 및 글루코스 모노사카라이드를 포함하는 중성 코어 인간 모유 올리고당의 용도에 관한 것이다.

[0015] 본 발명은 또한, 갈락토스, N-아세틸글루코사민, 및 글루코스 모노사카라이드를 포함하는 중성 코어 인간 모유 올리고당 또는 본원에 정의된 상기 중성 코어 인간 모유 올리고당을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 피부 부위에 국소적으로 적용함으로써 피부 세포, 바람직하게는 섬유아세포에서 콜라겐 I 합성을 자극하는 비치료적 방법에 관한 것이다.

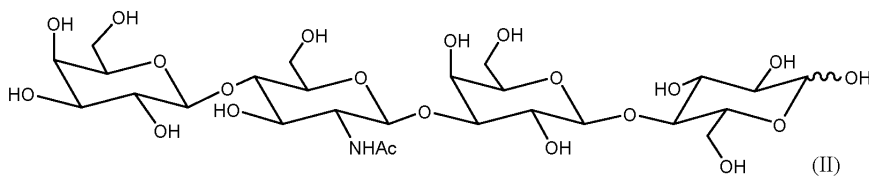
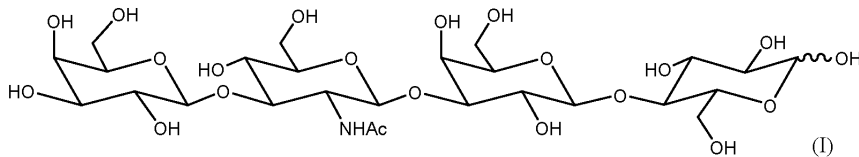
[0016] 바람직하게는, 본 발명의 모든 실시양태에서, 섬유아세포는 인간 섬유아세포이고, 가장 바람직하게는 피부 인간 섬유아세포이다.

[0017] 본 명세서에서 사용되는 용어 '중성 코어 인간 모유 올리고당'(중성 코어 HMO)은, 인간 모유에 매우 풍부하며 갈락토스, N-아세틸글루코사민, 및 글루코스 모노사카라이드 단위로 구성되며, 바람직하게는 서로 β -(1-3) 또는 β -(1-4) 결합을 통해 연결되는 갈락토스, N-아세틸글루코사민, 및 글루코스 모노사카라이드 단위로 구성되는, 고유한, 구조적으로 다양한 비접합(unconjugated) 글리칸 계열을 지칭한다. 바람직하게는 본 명세서의 모든 실시양태에서, 갈락토스는 D-갈락토스이고, 글루코스는 D-글루코스이다.

[0018] 본 발명의 모든 실시양태에서, 바람직하게는, 중성 코어 인간 모유 올리고당은 트리-, 테트라-, 헥사-, 옥타- 또는 데카사카라이드이며, 트리-, 테트라- 및 헥사사카라이드가 특히 바람직하다. 가장 바람직한 것은 테트라사카라이드이다.

[0019] 본 발명의 모든 실시양태에서, 올리고당이 선형 올리고당, 즉 분지형이 아닌 것이 더욱 유리하다.

[0020] 본 발명에 따른 예시적인 올리고당은 하기와 같다:



[0021]

[0022] 또한, 본 발명의 모든 실시양태에서, 상기 올리고당은 β -(1-3) 또는 β -(1-4) 결합을 통해 N-아세틸-d-글루코사민(GlcNAc) 단위에 연결된 말단 D-갈락토스를 특징으로 한다는 점이 유리하다.

[0023] 또한, 본 발명의 모든 실시양태에서, 상기 올리고당은 환원(reducing) 말단 D-글루코스에 β -(1-4) 결합을 통해 연결된 D-갈락토스를 특징으로 하는 것이 바람직하다.

[0024] 본 발명에 따른 특히 적합한 중성 코어 인간 올리고당은 표 1에 나열되어 있다.

번호	코어 명칭	코어 구조
1	락토-N-트리오스 II	GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc
2	락토-N-테트라오스 (LNT)	Gal β 1-3GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc
3	락토-N-네오테트라오스 (LNnT)	Gal β 1-4GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc
4	락토-N-헥사오스 (LNH)	Gal β 1-3GlcNAc β 1-3(Gal β 1-4GlcNAc β 1-6)Gal β 1-4Glc
5	락토-N-네오헥사오스 (LNnH)	Gal β 1-4GlcNAc β 1-3(Gal β 1-4GlcNAc β 1-6)Gal β 1-4Glc
6	파라-락토-N-헥사오스 (파라-LNH)	Gal β 1-3GlcNAc β 1-3Gal β 1-4GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc
7	파라-락토-N-네오헥사오스 (파라-LNnH)	Gal β 1-4GlcNAc β 1-3Gal β 1-4GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc
8	락토-N-옥타오스 (LNO)	Gal β 1-3GlcNAc β 1-3(Gal β 1-4GlcNAc β 1-3Gal β 1-4GlcNAc β 1-6)Gal β 1-4Glc
9	락토-N-네오텍타오스 (LNnO)	Gal β 1-4GlcNAc β 1-3(Gal β 1-3GlcNAc β 1-3Gal β 1-4GlcNAc β 1-6)Gal β 1-4Glc
10	이소-락토-N-옥타오스 (이소-LNO)	Gal β 1-3GlcNAc β 1-3(Gal β 1-3GlcNAc β 1-3Gal β 1-4GlcNAc β 1-6)Gal β 1-4Glc
11	파라-락토-N-옥타오스 (파라-LNO)	Gal β 1-3GlcNAc β 1-3Gal β 1-4GlcNAc β 1-3Gal β 1-4GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc
12	락토-N-네오테카오스 (LNnD)	Gal β 1-3GlcNAc β 1-3[Gal β 1-4GlcNAc β 1-3(Gal β 1-4GlcNAc β 1-6)Gal β 1-4GlcNAc β 1-6]Gal β 1-4Glc
13	락토-N-테카오스 (LND)	Gal β 1-3GlcNAc β 1-3[Gal β 1-3GlcNAc β 1-3(Gal β 1-4GlcNAc β 1-6)Gal β 1-4GlcNAc β 1-6]Gal β 1-4Glc

[0025]

[0026] 유리하게도, 본 발명의 모든 실시양태에서, 락토-N-트리오스 II, LNT, LNnT, LNH, LNnH, pLNH 및 pLNnH 및 이들의 혼합물이 사용된다.

[0027] 본 발명의 모든 실시양태에서, 가장 바람직한 것은 락토-N-(네오)테트라오스, 즉 락토-N-테트라오스(CAS 번호: 14116-68-8) 및/또는 락토-N-네오테트라오스(CAS 번호: 13007-32-4)를 사용하는 것이다. LNnT는 콜라겐 합성을 유도하는 데 가장 활성적이기 때문에 가장 바람직하다.

[0028] HMO는 모유로부터 분리되거나 당업계에 잘 알려진 방법에 따라 화학적으로 또는 생화학적으로 생산될 수 있다.

[0029] 본 발명의 목적을 위해, HMO의 공급원은 필수적이지 않다. 다양한 공급원의 HMO를 사용할 수 있다는 것은 자명하다.

[0030] 본 명세서에서 사용되는 용어 "대상체"는 동물의 내부와 외부를 구분하고 정의하는 피부를 가진 동물을 의미한다. 바람직하게는, 대상체는 인간이다.

[0031] 본 발명의 한 실시양태에서, 대상체는 여성일 수 있다. 다른 실시양태에서 대상체는 남성일 수 있다. 추가 실시양태에서 대상체는 비-바이너리 젠더(non-binary gender)를 가질 수 있다.

[0032] 바람직한 실시양태에서, 대상체는 어린이가 아니다. 본 명세서에서 사용되는 용어 '어린이'는 7세 이하의 인간을 의미한다. 따라서, 본 발명의 모든 실시양태에서 대상체는 8세 이상의 인간이며, 바람직하게는 대상체는 20세 이상, 바람직하게는 30세 이상, 더욱 바람직하게는 40세 이상, 가장 바람직하게는 50세 이상의 인간이다.

[0033] 추가적인 실시양태에서, 대상체의 피부 노화를 예방, 감소 또는 치료하는 것은 피부에서 I형 콜라겐 생성을 증가 또는 유지하거나, I형 콜라겐 감소를 늦추고/거나, 피부에서 콜라겐 대사를 유지하거나, 콜라겐 대사 감소를 늦추는 것에 의해 달성된다.

[0034] 바람직하게는, 본 발명의 모든 실시양태에서, 콜라겐 I 발현(미처리 대조군에 비해)은, 정상 인간 피부 섬유아 세포에서 적어도 10%, 더 바람직하게는 적어도 20%, 가장 바람직하게는 적어도 30%, 예를 들어 적어도 50%만큼 증가한다.

[0035] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은, 햇빛, 일광 화상, 콜라겐 손상, 노쇠, 적외선, 열, 호르몬적 이유, 영양실조, 온도, 담배 흡연, 스트레스, 수면 부족, 오염 또는 알코올 소비를 포함하되 이에 국한되지 않는 내적 및/또는 외적 요인으로 인해 발생하는 피부 노화의 예방, 감소 또는 치료에 관한 것이다.

[0036] '피부 노화의 예방, 감소 또는 치료'라는 용어에는 미세 라인, 주름살, 크로우즈 풋(crow's feet), 피부 박화

(thinning) 및/또는 거친 피부 질감의 예방, 감소 또는 치료, 및 피부 탄력 또는 피부 견고성을 개선하는 것이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다.

- [0037] '피부 노화를 예방, 감소 또는 치료하는'이라는 용어는, 이러한 것이 필요한 인간에서 주름과 미세 라인을 부드럽게 하는 것뿐만 아니라 주름과 미세 라인의 볼륨과 깊이를 감소시키는 것도 포함한다.
- [0038] 본 발명의 모든 실시양태에서, 바람직하게는 용도는 비치료적, 즉 피부를 아름답게 하기 위한 미용적 용도이다.
- [0039] 본 발명의 모든 실시양태에서, 중성 코어 HMO는 인체의 외부 표면에 적용된다.
- [0040] 본 명세서에서 사용되는 용어 '인체의 외부 표면'은 피부와 두피를 모두 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 모든 실시양태에서 본 발명에 따라 처리되는 인체의 외부 표면은 얼굴, 목 및/또는 신체 피부이고, 가장 바람직하게는 얼굴((측면) 뺨, 이마, 코, 턱 포함)이다.
- [0041] 본 발명의 모든 실시양태에서, 중성 코어 HMO는 바람직하게는 화장품 또는 피부과용 조성물의 형태로 투여된다.
- [0042] 본 명세서에서 사용되는 용어 '화장품 또는 피부과용 조성물'은, 피부 및/또는 두피, 바람직하게는 피부, 가장 바람직하게는 얼굴 피부 및/또는 손의 피부의 외관을 치료, 관리 또는 개선하는 데 사용되는 화장품 또는 피부과용 조성물을 말하며, 즉 피부 및/또는 두피를 아름답게 하도록 의도된 것이다.
- [0043] 본 명세서에서 사용되는 용어 '피부과용 조성물'은 피부에 (국소적으로) 적용되는 조성물을 의미한다.
- [0044] 본 발명에 따른 조성물에서 본 발명에 따른 중성 코어 HMO(들)의 총량은, 바람직하게는, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.01 내지 10 중량%, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 7.5 중량%, 가장 바람직하게는 0.2 내지 5 중량%의 범위에서 선택된다. 추가적으로 적합한 범위는 0.25 내지 2.5 중량%, 0.5 내지 2 중량%, 0.1 내지 1 중량%, 0.25 내지 0.75 중량% 및 0.3 내지 0.6 중량%이다. 본 발명에 따른 특히 바람직한 범위는 0.1 내지 5 중량%, 더욱 바람직하게는 0.25 내지 5 중량%, 예를 들어 0.3 내지 5 중량%이다.
- [0045] 본 명세서에 다른 내용이 명시되어 있지 않다면, 임의의 주어진 부분과 백분율은 중량 당이며, 조성물의 총 중량을 기준으로 한다.
- [0046] 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 조성물은 포유류 각질 조직, 특히 인간 피부 또는 인간 두피에 국소적으로 적용되도록 의도된 화장품 또는 피부과용 조성물이다. 이러한 조성물은 피부과용 조성물로도 불린다. 따라서, 본 발명의 모든 실시양태에서, 바람직하게는 화장품 또는 피부과용 조성물은 본원에 제공된 모든 정의 및 선호도를 갖는 국소 화장품(즉, 피부과용) 조성물이다.
- [0047] 상기 조성물은, 본원에서 정의된, 단 하나 또는 여러 개의 HMO를 포함할 수 있다는 것이 잘 알려져 있다.
- [0048] 본 발명에 따른 국소 화장품 또는 피부과용 조성물은 잔존형(leave-on) 또는 린스-오프형(rinse-off) 조성물일 수 있으며, 주로 외관 또는 전반적인 심미성을 개선하기 위해 인체에 적용되는 임의의 제품을 포함한다. 바람직하게는 본 발명의 화장품 또는 피부과용 조성물은 잔존형 조성물이다.
- [0049] 본 발명에 따른 국소 적용을 위한 화장품 또는 피부과용 조성물이 생리학적으로 허용되는 매질, 즉 피부, 점막 및 각질 섬유와 같은 각질 물질(keratinous substance)과 호환되는 매질을 포함한다는 것은 잘 알려져 있다. 특히, 생리학적으로 허용되는 매질은 화장품적으로 허용되는 담체이다. 본 발명의 모든 실시양태에서, 담체는 물을 포함하는 것이 바람직하다.
- [0050] '화장품용으로 허용되는 담체'(이하 담체라고도 함)라는 용어는 화장품 또는 피부과용 조성물에서 통상적으로 사용되는 모든 비히클/담체를 말하며, 즉 이는 각질 조직에 국소 적용하기에 적합하고, 우수한 미적 특성을 갖고, 조성물에 존재하는 활성 성분과 상용성이며, 임의의 불합리한 안전 또는 독성 문제를 일으키지 않을 것이다. 이러한 담체는 해당 분야의 통상의 기술자에게 잘 알려져 있으며, 피부에 적용하기에 적합한 하나 이상의 상용성 액체(들) 또는 고체 충전제 희석제(들), 부형제(들), 첨가제(들) 또는 비히클(들)을 포함할 수 있다.
- [0051] 담체의 정확한 양은, 활성 성분, 및 해당 분야의 통상의 기술자가 담체와 구별되는 것으로 분류되는 다른 임의적 성분(예: 다른 활성 성분)의 실제 수준에 따라 달라진다.
- [0052] 유리한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화장품 또는 피부과용 조성물은 화장품 또는 피부과용 조성물의 총 중량을 기준으로 약 50% 내지 약 99%, 바람직하게는 약 60% 내지 약 98%, 더 바람직하게는 약 70% 내지 약 98%, 특히 약 80% 내지 약 95%의 담체를 포함한다.
- [0053] 특히 유리한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화장품 또는 피부과용 조성물의 담체는 적어도 30 중량%, 더 바람직

하게는 적어도 40 중량%, 가장 바람직하게는 적어도 45 중량%의 물, 예를 들어 특히 50 내지 90 중량%의 물로 구성된다.

- [0054] 본 발명에 따른 화장품 또는 피부과용 조성물은 액체, 로션, 농축 로션, 젤, 크림, 밀크, 연고, 페이스트, 분말, 메이크업 또는 고체 튜브 스틱의 형태일 수 있으며, 임의적으로 에어로졸로 포장될 수 있으며, 무스, 에컨대 에어로졸 무스, 폼 또는 스프레이 폼, 스프레이, 스틱의 형태로 제공될 수 있다.
- [0055] 바람직하게는, 본 발명에 따른 하나 이상의 중성 코어 HMO는, 로션, 크림, 젤 및 토닉으로 제형화된다. 이러한 제품 형태는, 핸드 및 바디 로션, (얼굴) 노화-방지제, 파운데이션을 포함하는 메이크업, 자외선 차단제, 무자외선 태닝제 등을 포함하되 이에 국한되지 않는 많은 적용례에 사용될 수 있다. 이러한 제품을 제형화하는 데 필요한 추가 성분은 제품 유형에 따라 달라지며 해당 분야의 숙련자가 일상적으로 선택할 수 있다.
- [0056] 본 발명의 화장품 또는 피부과용 조성물이 에어로졸로 제형화되어 스프레이-온 제품으로 피부에 적용되는 경우, 조성물에 추진제가 첨가된다.
- [0057] 본 발명에 따른 화장품 또는 피부과용 조성물은 예를 들어, 여기에 제공된 모든 정의 및 선호도를 갖는 각각의 중성 코어 HMO를 화장품적으로 허용되는 담체와 혼합하는 것과 같은 당해 기술 분야의 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0058] 화장품 또는 피부과용 조성물은 담체의 일부를 형성할 수 있는 추가 성분을 포함할 수 있다. 이러한 성분은 특히, 계면활성제, 유화제, 증점제 및 오일이다. 이러한 적합한 계면활성제, 유화제, 증점제 및 오일은 해당 분야의 숙련자에게 잘 알려져 있다.
- [0059] 본 발명의 화장품 또는 피부과용 조성물(담체 포함)은 추가적인 통상적인(화장품용) 보조제(adjutant) 및 첨가제, 예컨대 방부제/산화방지제, 지방성 물질/오일, 물, 유기 용매, 실리콘, 증점제, 연화제, 유화제, 소포제, 미용적 성분, 에컨대 향료, 계면활성제, 충전제, 음이온성, 양이온성, 비이온성 또는 양쪽성 중합체 또는 이들의 혼합물, 추진제(propellant), 산성화제 또는 염기성화제, 염료, 컬러링/착색제, 연마제, 흡수제, 킬레이트제 및/또는 격리제(sequestering agent), 에센셜 오일, 피부 감각제(skin sensate), 수렴제(astringent), 안료 또는 이러한 조성물에 일반적으로 배합되는 임의의 기타 성분을 포함할 수 있다.
- [0060] 본 발명에 따르면, 본 발명에 따른 조성물은 또한 화장품 또는 피부과용 조성물에서 통상적으로 사용되는 추가의 화장품용 활성 성분을 포함할 수 있다. 대표적인 활성 성분에는 피부 미백제, UV 필터, 과색소 침착 치료제, 염증 예방 또는 감소용 제제, 탄력, 보습, 진정 및/또는 활력 제제, 및 탄력 및 피부 장벽을 개선하기 위한 제제가 포함된다.
- [0061] 다른 언급이 없다면, 다음에 언급된 부형제, 첨가제, 희석제 등은 본 발명에 따른 조성물에 적합하다. 화장품 및 피부과용 보조제와 첨가제의 필요량은 원하는 제품에 기초하여 당업자가 쉽게 결정할 수 있다.
- [0062] 추가 성분은 오일 상, 수성 상에 또는 적절하다고 생각되는 경우 별도로 첨가될 수 있다. 첨가 방식은 해당 분야의 숙련자가 쉽게 조정할 수 있다.
- [0063] 본 발명의 화장품 또는 피부과용 조성물에 사용하기에 적합한, 피부 관리 산업에서 일반적으로 사용되는 화장품 부형제, 희석제, 보조제, 첨가제 및 활성 성분의 예는 비제한적으로 예를 들어 온라인 INFO BASE(<http://online.personalcarecouncil.org/jsp/Home.jsp>)에서 접근할 수 있는 문헌[International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook by Personal Care Product Council (<http://www.personalcarecouncil.org/>)]에 기술되어 있다.
- [0064] 본원에서 유용한 화장품용 활성 성분은 일부 경우에는 하나 초과를 이점을 제공하거나 하나 초과를 작용 모드를 통해 작동할 수 있다.
- [0065] 물론, 이 분야의 숙련자는, 본 발명에 따른 조합과 본질적으로 관련된 유리한 특성이, 고려된 첨가물 또는 첨가물들에 의해 해롭게 영향을 받지 않거나 실질적으로 해롭게 영향을 받지 않도록 상기 언급된 임의적 추가 성분, 보조제, 희석제 및 첨가제 및/또는 이들의 양을 주의 깊게 선택할 것이다.
- [0066] 본 발명에 따른 화장품 또는 피부과용 조성물은 특히 피부 관리 제제 또는 기능성(노화-방지) 제제이다.
- [0067] 피부 관리 제제의 예로는 특히 광 보호 제품(선 케어 제제), 노화-방지 제제, 광-노화 치료 제품, 바디 오일, 바디 로션, 바디 젤, 트리트먼트 크림, 피부 보호 연고, 보습 제품, 보습 젤 또는 보습 스프레이, 얼굴 및/또는 바디 보습제, 피부 미백 제제 등이 있다.

- [0068] 기능성 제제의 예로는 호르몬 제제, 비타민 제제, 식물 추출물 제제, 노화-방지 제제 및/또는 향미생물(항균 또는 항진균) 제제와 같은 활성 성분을 함유하는 화장품 또는 피부과용 조성물이 있으나, 이에 국한되지 않는다.
- [0069] 본 발명에 따른 화장품 또는 피부과용 조성물은 매우 다양한 형태일 수 있다. 비제한적 예로는 단순 용액(예: 수성, 유기 용매 또는 오일 기반), 에멀전 또는 마이크로 에멀전(특히 수중유(O/W) 또는 수중유(W/O) 유형, 수중실리콘(Si/W) 또는 실리콘중수(W/Si) 유형, PIT 에멀전, 다중 에멀전(예: 유중수중유(O/W/O) 또는 수중유중수(W/O/W) 유형) 또는 피커링(pickering) 에멀전) 및 고체 형태(예: 하이드로젤, 알코올 젤, 리포젤, 스틱, 유동성 고체 또는 비정질 물질)가 포함된다.
- [0070] 이러한 제품 형태는 젤, 크림, 연고, 로션, 세럼, 분말, 에어로졸 스프레이 또는 2성분 분배 시스템을 포함하되 이에 국한되지 않는 많은 적용례용으로 사용될 수 있다.
- [0071] 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화장품 또는 피부과용 조성물은 에멀전 및/또는 젤이다. 더욱 바람직하게는, 화장품 또는 피부과용 조성물은 특히 O/W, W/O, Si/W, W/Si, O/W/O, W/O/W 다중 또는 피커링 에멀전과 같이 유성 상과 수성상을 포함하는 에멀전이다.
- [0072] 특히 O/W, W/O, Si/W, W/Si, O/W/O, W/O/W 다중 또는 피커링(pickering) 에멀전과 같은 에멀전에 존재하는 유성 상(즉, 극성 오일을 포함한 모든 오일 및 지방을 함유하는 상)의 양은 조성물의 총 중량을 기준으로 바람직하게는 10 중량% 이상, 예를 들어 10 내지 60 중량%의 범위, 바람직하게는 15 내지 50 중량%의 범위, 가장 바람직하게는 15 내지 40 중량%의 범위이다.
- [0073] 본 발명에 따른 오일 상은 바람직하게는 부틸렌글리콜디카프릴레이트/-디카프레이트, 프로필렌글리콜디카프릴레이트/-디카프레이트, 디카프릴릴에테르, C₁₂₋₁₅-알킬벤조에이트, C₁₈₋₃₈-지방산 트리글리세리드, 디부틸아디페이트, 사이클로메티콘, 디메티콘, 2-페닐에틸벤조에이트, 이소프로필 라우로일 사르코시네이트, 카프릴/카프르산 트리글리세리드 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 오일을 포함한다.
- [0074] 이러한 에멀전에 존재하는 수성 상의 양은 조성물의 총 중량을 기준으로 바람직하게는 적어도 20 중량%, 예를 들어 20 내지 90 중량%의 범위, 바람직하게는 30 내지 80 중량%의 범위, 가장 바람직하게는 30 내지 70 중량%의 범위이다.
- [0075] 본 발명의 모든 에멀전에서, 유리하게는 유성 상과 수성 상의 비율은 40:60 내지 30:70 범위에서 선택된다.
- [0076] 특히 유리한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화장품 또는 피부과용 조성물은 O/W 유화제의 존재 하에 수성 상에 분산된 유성 상을 포함하는 수중유(O/W) 에멀전 형태이다. 이러한 O/W 에멀전의 제조는 당업자에게 잘 알려져 있다.
- [0077] 본 발명에 따른 화장품 또는 피부과용 조성물이 O/W 에멀전인 경우, 이는 유리하게는, 글리세릴 스테아레이트 시트레이트, 글리세릴 스테아레이트 SE(자체-유화), 스테아르산, 스테아르산의 염, 폴리글리세릴-3-메틸글리코소스디스테아레이트의 목록에서 선택된 적어도 하나의 O/W 또는 Si/W 유화제를 함유한다. 추가적으로 적합한 유화제는 인산 에스테르 및 이의 염, 예를 들어 세틸 포스페이트(예: DSM Nutritional Products Ltd.의 Amphisol[®] A), 디에탄올아민 세틸 포스페이트(예: DSM Nutritional Products Ltd.의 Amphisol[®] DEA), 칼륨 세틸 포스페이트(예: DSM Nutritional Products Ltd.의 Amphisol[®] K), 나트륨 세테아릴 설페이트, 나트륨 글리세릴 올레산 포스페이트, 수소화된 식물성 글리세리드 포스페이트 및 이들의 혼합물이다. 추가적으로 적합한 유화제는 소르비탄 올레에이트, 소르비탄 세스퀴올레에이트, 소르비탄 이소스테아레이트, 소르비탄 트리올레에이트, 세테아릴 글루코사이드, 라우릴 글루코사이드, 데실 글루코사이드, 나트륨 스테아로일 글루타메이트, 수크로스 폴리스테아레이트 및 수화된 폴리이소부텐이다. 또한, 하나 이상의 합성 중합체를 유화제로 사용할 수 있다. 예를 들어, PVP 에이코센 공중합체, 아크릴레이트/C10-30 알킬 아크릴레이트 교차중합체 및 이들의 혼합물이 있다.
- [0078] 적어도 하나의 O/W, 또는 Si/W 유화제는 화장품 또는 피부과용 조성물의 총 중량을 기준으로 바람직하게는 0.5 내지 10 중량%, 특히 0.5 내지 6 중량%의 범위, 더욱 특히 0.5 내지 5 중량%의 범위, 가장 특히 1 내지 4 중량%의 범위로 사용된다.
- [0079] 본 발명에 따른 화장품 또는 피부과용 조성물에 사용하기에 적합한 특정 O/W 유화제로는 인산 에스테르 유화제, 예를 들어 유리하게는 8-10 알킬 에틸 포스페이트, C9-15 알킬 포스페이트, 세테아레스-2 포스페이트, 세테아레스-5 포스페이트, 세테스-8 포스페이트, 세테스-10 포스페이트, 세틸 포스페이트, C6-10 파레스-4 포스페이트, C12-15 파레스-2 포스페이트, C12-15 파레스-3 포스페이트, DEA-세테아레스-2 포스페이트, DEA-세틸

포스페이트, DEA-올레스-3 포스페이트, 칼륨 세틸 인산, 데세스-4 포스페이트, 데세스-6 포스페이트 및 트리라우레스-4 포스페이트를 포함한다.

- [0080] 본 발명에 따른 화장품 또는 피부과용 조성물에 사용하기에 적합한 특정 O/W 유화제는 칼륨 세틸 포스페이트(예를 들어 DSM Nutritional Products Ltd Kaiseraugst에서 Amphisol[®] K라는 이름으로 상업적으로 입수가능)이다.
- [0081] O/W 유화제의 특히 적합한 또 다른 부류는 올리브 오일에서 유도된 비이온성 자가-유화 시스템[예를 들어, (INCI 명칭) 세테아릴 올리베이트 및 소르비탄 올리베이트(화학 조성: 올리브 오일 지방산의 소르비탄 에스테르 및 세테아릴 에스테르)로 알려져 있으며 OLIVEM 1000이라는 상표명으로 시판]이다.
- [0082] 하나의 특정 실시양태에서, 본 발명은, O/W 유화제의 존재 하에 수성 상에 분산된 유성 상을 포함하는 O/W 에멀전의 형태의, 본원에 주어진 모든 정의 및 선호도를 갖는 화장품 또는 피부과용 조성물에 관한 것이고, 여기서 O/W 유화제는 칼륨 세틸 포스페이트이다. 이러한 O/W 에멀전에서 유성 상의 양은 조성물의 총 중량을 기준으로 바람직하게는 적어도 10 중량%, 더 바람직하게는 10 내지 60 중량%, 가장 바람직하게는 15 내지 50 중량%, 예를 들어 15 내지 40 중량%이다.
- [0083] 바람직하게는, 본 발명에 따른 화장품 또는 피부과용 조성물은 또한 적어도 하나의 지방 알코올(공-유화제), 예를 들어 특히 세틸 알코올, 세테아릴 알코올 및/또는 베헤닐 알코올을 추가로 포함한다. 본 발명에 따른 국소 조성물에 존재하는 하나 또는 여러 개의 지방 알코올의 총량은 바람직하게는 국소 조성물의 총 중량에 대해 약 0.1 내지 10.0 중량% 범위, 특히 약 0.5 내지 6.0 중량%의 범위에서 선택된다.
- [0084] 바람직하게는, 본 발명에 따른 국소 조성물은, 특히 국소 조성물이 에멀전 형태인 경우 제품의 점조도(consistency)를 적합하게 만드는 데 도움이 되는 증점제를 포함한다. 바람직한 증점제는 알루미늄실리케이트, 잔탄검, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 카보폴[®](예: 카보폴 980, 981, 1382, 2984, 5984)과 같은 폴리아크릴레이트, 또는 이들의 혼합물이다. 또한 바람직한 증점제는 아크릴레이트/C₁₀₋₃₀ 알킬 아크릴레이트 공중합체(예: NOVEON의 Pemulen TR 1, Pemulen TR 2, Carbopol 1328) 및 Aristoflex AVC(INCI: 암모늄 아크릴로일디메틸타우레이트/VP 공중합체)를 포함한다.
- [0085] 본 발명에 따른 화장품 또는 피부과용 조성물은 유리하게 방부제를 포함한다. 방부제가 존재하는 경우, 조성물의 총 중량을 기준으로 바람직하게는 0.1 내지 2 중량%, 더 바람직하게는 0.5 내지 1.5 중량%의 양으로 사용된다.
- [0086] 본 발명에 따른 화장품 또는 피부과용 조성물은 일반적으로 3 내지 10의 범위, 바람직하게는 4 내지 8의 범위, 가장 바람직하게는 4 내지 7.5의 범위, 예를 들어 5 내지 6.5의 범위의 pH를 갖는다. pH는 예를 들어 시트르산과 같은 적합한 산 또는 수산화나트륨(예를 들어 수용액), 트리에탄올아민(TEA Care), 트로메타민(Trizma Base) 및 아미노메틸 프로판올(AMP-Ultra PC 2000)과 같은 염기를 사용하여 당업계의 표준 방법에 따라 원하는 대로 쉽게 조절할 수 있다.
- [0087] 피부에 적용되는 화장품 또는 피부과용 조성물의 양은 중요하지 않으며, 해당 분야의 숙련자가 쉽게 조절할 수 있다. 바람직하게는, 그 양은 0.1 내지 3mg/cm² 피부의 범위, 예를 들어 0.1 내지 2mg/cm² 피부의 범위, 가장 바람직하게는 0.5 내지 2mg/cm² 피부의 범위에서 선택된다.
- [0088] 대안적으로, 본원에서 제시한 모든 선호도 및 정의를 갖는 조성물이 국소적으로 적용되는 일일 투여량은 바람직하게는 1ml/일, 바람직하게는 2ml/일, 가장 바람직하게는 5ml/일의 범위에서 선택된다.
- [0089] 본 발명의 모든 실시양태에서, 본 발명에 따른 화장품 또는 피부과용 조성물은 적어도 7일 동안, 바람직하게는 적어도 28일 동안 이를 필요로 하는 대상의 피부에 국소적으로 투여된다.
- [0090] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화장품 또는 피부과용 조성물은 하루에 한 번, 바람직하게는 하루에 두 번 적용된다.
- [0091] 다음 실시예는 본 발명의 조성물 및 효과를 더욱 설명하기 위해 제공된다. 이러한 실시예는 단지 설명을 위한 것이며 어떤 식으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0092] 실시예

[0093] 간단한 설명

[0094] 중성 코어 인간 모유 올리고당 LNT와 LNnT가 1형 콜라겐에 미치는 효과를 평가했다. 이는 시험관 내 피부 섬유아세포 콜라겐 어세이를 사용하여 수행되었다. LNT와 LNnT 모두 콜라겐 발현을 증가시키는 것으로 나타났다. 비교를 위해, 또 다른 인간 모유 올리고당, 즉 6'-실릴락토스(6'SL)도 테스트했다.

[0095] 방법론

[0096] 정상 인간 피부 섬유아세포를 세포 배양 배지(10% 혈청과 1% 항생제가 보충된 Dulbecco's Modified Eagle 배지)에 시딩하고, 37°C와 5% CO₂를 유지하는 가슴 세포 배양기 내에 부착되도록 두었다. 그런 다음, 세포를 혈청이 없는 배양 배지로 16-24시간 동안 굶시켜 세포의 세포 주기를 동기화했다. 굶식 배지를 제거하고, 세포 배양 배지 + 다양한 농도의 LNT 또는 LNnT 또는 6'SL을 세포에 첨가했다. 세포를 72시간 동안 처리했다. 그런 다음, 세포를 고정하고, 콜라겐 1에 대한 항체로 면역 표지했다. 이렇게 표지된 세포를 유세포 분석기를 사용하여 분석하고, 미처리 세포(LNT 또는 LNnT 또는 6'SL가 없는 배지)와 비교했다.

표 1

[0097]

결과: LNT			
조건	미처리 대비 콜라겐 1 발현 (%)	표준 편차 (n=4)	P-값 (미처리와 비교)
미처리	100	14.6	–
LNT 0.50 μ M	139	10.4	0.001
LNT 1.00 μ M	159	15.0	0.009
LNT 50 μ M	164	25.8	0.041
LNT 100 μ M	163	17.6	0.028

[0098] 표 1. 정상 인간 피부 섬유아세포를 여러 농도의 LNT로 72시간 동안 처리한 결과, 1형 콜라겐 단백질이 증가했다. 데이터는 미처리 대조군(100%)에 대해 정규화하고, 평균 $\pm$ SD(n = 4)로 표시되었다.

표 2

[0099]

결과 LNnT			
조건	미처리 대비 콜라겐 1 발현 (%)	표준 편차 (n=4)	P-값 (미처리와 비교)
미처리	100	14.6	–
LNnT 0.05 μ M	117	3.3	0.0016
LNnT 0.10 μ M	129	3.7	0.0041
LNnT 1.00 μ M	167	4.5	0.0000
LNnT 50 μ M	172	6.8	0.0000
LNnT 100 μ M	177	7.3	0.0001

[0100] 표 2. 정상 인간 피부 섬유아세포를 여러 농도의 LNnT로 72시간 동안 처리한 결과, 1형 콜라겐 단백질이 증가했다. 데이터는 미처리 대조군(100%)에 대해 정규화하고, 평균 $\pm$ SD(n = 4)로 표시되었다.

표 3

[0101]

결과 6'SL			
조건	미처리 대비 콜라겐 1 발현 (%)	표준 편차 (n=4)	P-값 (미처리와 비교)
미처리	100	14.6	–
6'SL 0.10 μ M	103	10.0	0.001
6'SL 1.00 μ M	121	6.3	0.055
6'SL 50 μ M	100	10.5	0.099

[0102] 표 3. 정상 인간 피부 섬유아세포를 72시간 동안 여러 농도의 6'SL로 처리한 결과, 낮은 농도에서는 1형 콜라겐 단백질이 약간 증가했지만, 대략 1 μ M 및 1 μ M 초과 농도에서는 유의성이 상실되었다. 데이터는 미처리 대

조균(100%)에 대해 정규화하고, 평균 $\pm$ SD($n = 4$)로 표시되었다. 본 발명에 따른 인간 모유 올리고당과 비교했을 때, 6'SL은 훨씬 작은 효과를 보였다. 더 높은 농도에서, 본 발명에 따른 인간 모유 올리고당과는 대조적으로, 이 효과는 LNT 및 LNnT와 비교했을 때 통계적 유의성도 상실했다(P -값 < 0.05).