

## 특허분석으로 본 미백 연구의 기술 동향

이 향 복 · 이 행 병\* · 이 처 영\* · 김 은 기†

인하대학교 공과대학 생명화학공학과 생물공학과, 국가지정연구실 바이오 피부신소재실험실

\*5T국제특허법률사무소

(2007년 11월 2일 접수, 2007년 12월 4일 채택)

### Trend of Depigmenting Research Based on Patent Analysis

Hyang-Bok Lee, Haeng Byoung Lee\*, Cheo Young Lee\*, and Eun-Ki Kim†

Department of Biological Engineering, Inha University, 253, Younghyun-dong, Nam-gu, Incheon 402-751, Korea, National Research Laboratory, Skin-Bioactive Materials Laboratory,

\*5T International Patent Law Firm

(Received November 2, 2007; Accepted December 4, 2007)

**요약** 멜라닌은 UV로부터 피부를 보호하는 기능을 하며, 인종과 피부색을 결정하는 요인이다. 또한 미백 기능성 화장품개발의 주요 목표물이기도 하다. 최근 미와 관련된 화장품 시장이 급성장 하면서 미백효능 증대를 위한 연구들이 활발히 진행되고 있고, 보다 안전하고 효능을 극대화하기 위한 미백 기능화장품의 개발은 관심업계의 주력 분야이다. 또한 경쟁력을 확보하기 위한 수단으로 지속적인 특허 출원이 따르고 있다. 특허는 관련업계의 연구경향을 파악할 수 있는 중요한 문헌이기도 하다. 본 논문에서는 미백 기능성화장품과 관련된 특허 분석을 통하여 관련 업계의 미백연구기술의 개발 동향을 소개하고 미백 기능성 화장품의 개발 및 활성성분의 원료개발에 대한 이해를 돕고자 한다.

**Abstract:** Melanin plays an important role in protecting human skin from UV radiation and determines the race and skin color. Melanin is also major target for developing skin-whitening cosmeceuticals. Recently, as the market size of skin-whitening cosmeceuticals has rapidly expanded, related researches and developments are also focused on maximizing the safety and efficacy. Also, patents of skin-whitening materials have been increasing steadily for ensuring the competitive power. Patent also shows the research trend of industry and institutes. In this review, we analyze the trend of research and development based on the patent application of skin-whitening cosmeceuticals.

**Keywords:** antioxidant, cosmetic, skin, melanin, whitening agent

## 1. 서 론

국민들의 생활패턴이 서구화되고 생명공학 기술의 발달과 함께 인간의 평균수명이 길어지면서, 삶의 질 향상과 인간의 미(美)에 대한 욕구와 관심이 증대, 건강하고 아름다운 삶에 대한 요구를 충족시켜주기 위한 미와 관련된 화장품 시장이 급증하고 있다.

2005년 국내화장품 생산추이(대한화장품공업협회) 및 2007년 화장품산업전망(주, 아모레퍼시픽)에 의하면 전반적인 국내 경기침체에도 불구하고 전체 화장품 시장은 07

년 57,400억으로 4.1 % 성장을 기대하며, 기능성화장품은 2001년 2,709억 대비 205년 현재 5,968억원으로 220.3 %의 큰 폭의 증가추세를 보였으며 그 중 미백화장품은 2001년 515억 대비 2005년 현재 1,355억으로 263.1 %로 두드러지고 있음을 알 수 있다.

현재 기능성 화장품 소재로서 미백, 항산화, 주름개선기능을 가지는 소재 연구가 활발히 진행되고 있다. 미백화장품이란 피부에 과도한 멜라닌 색소 침착을 방지하거나, 기존에 침착된 멜라닌 색소의 색을 얇게 하여 기미나 주근깨의 생성을 억제함으로써 피부 미백에 도움을 주는 기능을 가진 화장품을 의미한다.

이러한 기작들과 관련하여 대표적인 기능성 화장품 소

† 주 저자 (e-mail: ekkim@inha.ac.kr)

재 중 미백 소재에 관련된 특허 동향 분석을 통하여 미백 연구의 기술 동향을 살펴보고자 하였다. 특허 동향 분석은 WIPS DB (1976. 10. 01~2007. 05. 22 한국, 일본, 유럽, 미국)를 이용하여 검색하여 출원건수에서 중복데이터 및 노이즈를 제거한 총 3,473건의 정량분석 대상을 추출하고, 이를 토대로 특허 분석을 실시하였다.

## 2. 본 론

### 2.1. 피부미백과 현상

사람의 피부색을 결정하는 멜라닌은 멜라노사이트의 멜라노솨에서 형성되어 사람 피부색을 결정하게 되는데, 피부색의 변화는 이러한 멜라닌세포 수의 변화, 멜라닌소체의 생산이나 구조의 이상, 멜라닌소체의 멜라닌화 이상, 각질세포의 이동 정도 및 멜라닌의 소실되는 정도 등 여러 가지 요인에 의하여 결정되는데 이들은 유전, 대사, 내분비, 영양, 염증, 감염, 종양, 물리적 및 화학적 요인들에 의하여 크게 좌우된다.

멜라닌은 표피의 기저층에 존재하는 멜라닌 세포에서 효소 및 비효소적 산화반응을 거쳐 생산되며, 관련 단백질인 티로시나제 및 티로시나제 관련 단백질 1, 2에 의하여 티로신 히드록시라제(tyrosine hydroxylase), 도파옥시다제(DOPA oxidase) 등의 생합성과정을 통하여 형성된다[1-4]. 멜라닌 세포는 피부의 염증, 내분비 이상, 신경성 요인, UV 등에 의해 활성화되는데 세포 표면의 여러 가지 수용체인 melanocortin-1 receptor (MC1R), frizzled endothelin receptor, steel factor/C-kit receptor 등이 존재하여 이들 수용체가 자극되면 세포 내로 신호가 전달되어 MITF가 발현되어 티로시나제와 같은 멜라닌 관련 단백질의 발현을 증대시키게 된다[5-7].

피부색소 이상증상은 임상적으로 멜라닌색소가 정상보다 적게 생성되는 백반증(vitiligo), 백색증(albinism), 피발디즘(pibaldism) 등의 저색소침착증과 기미(melasma), 주근깨(freckles, ephelides), 흑피증, 색소실조증(incontinentia pigmenti), 오타씨 모반(Ota's nevus) 흑자(lentigo) 등의 과색소 침착증으로 나누어지며, 과색소침착 질환 가운데 기미가 가장 흔한 질환으로 많은 사람들에서 미용적으로 큰 문제가 되어 이러한 색소성 질환의 관리를 위하여 많은 종류의 기능성 미백화장품이 개발되고 있다.

### 2.2. 멜라닌 형성과정의 주요 인자

멜라노사이트의 생존과 번식, 분화를 조절하는 요소들로는 Wnt, 섬유아세포 성장인자(fibroblast growth factor; FGF/FGF2), 골형성 단백질(bone morphogenetic protein; BMP) 그룹, hepatocyte growth factor/scatter factor (HGF/SF), mast/stem cell factor (MCF/SCF), 엔도세린, 멜라

노트로핀(melanotropin) 등으로, Wnt/베타 카테닌 신호 경로가 먼저 활성화되어지면 KIT, ET3/endothelin B와 hepatocyte growth factor (HGF)/MET 등이 활성화 된다고 보고되고 있다[8].

Wnt는 신호전달 단백질로 배발생 단계에서 줄기세포 조절과 같은 다양한 발생과정에 관여하며, Frizzled receptor 그룹을 활성화 시켜 글리코겐 신타제 키나제 3베타(glycogen synthase kinase 3 $\beta$  : GSK3 $\beta$ ) 효소를 통하여 베타-카테닌( $\beta$ -catenin)을 조절한다. 인산화된 글리코겐 신타제 키나제 3베타 효소는 MITF의 ubiquitination 및 degradation을 유도하게 된다. 베타-카테닌이 축적되어 핵내로 이동하게되면 LEF/TCF transcription factor와 결합하여 결론적으로 MITF 유전자 발현을 활성화시키게 된다[8-10].

멜라닌 자극호르몬( $\alpha$ -MSH)이 멜라닌 자극호르몬 수용체(MC1R: melanocortin-1 receptor)와 결합하여 adenylyl cyclase를 활성화시키게 되고, cAMP 수준이 증가하게 되면 cAMP-dependent protein kinase (PKA)가 CREB (cAMP response element binding protein)을 인산화시켜 결국은 멜라노사이트 특이적인 MITF promoter를 활성화시킨다[11,12].

멜라닌합성의 주요한 3가지의 효소인 티로시나제, 티로시나제 관련 단백질 I, 티로시나제 관련단백질 II는 모두 MITF DNA 결합 부위를 지니고 있어 이들 promoter region과 MITF DNA의 결합으로 이들 멜라닌합성 관련 효소들이 유전자가 활성화되어진다[10,13-15].

한편, 초기 멜라노사이트 전구체의 발달에 필수적인 역할을 하는 것이 steel factor/C-kit receptor인데 이는 platelet-derived growth factor (PDGF)에 속하는 tyrosine kinase로서 embryonic melanoblast의 성장과 분화에 영향을 미친다. 다시 말하면, 세포벽의 표면에서 steel factor는 KIT receptor와 결합하여 tyrosine 잔기에 phosphate group을 대체하고 tyrosine은 inactive에서 active 형태로 전환하여 줌으로써 embryonic melanoblast의 성장과 분화를 조절하는 것이다[1,8,16-18].

멜라노사이트는 발달하는 동안 생존과 번식은 활성화된 MET가 hepatocyte growth factor (HGF) ligand와의 결합에 의해 나타나는데 melanoblast에서 MET 유전자가 손실되면 초기 신경능의 이동에 문제가 나타나게 되고 HGF가 과발현되거나 피부표피의 멜라노사이트 분포가 증가하게 된다[19,20].

엔도세린(endothelins)은 성장인자(growth factor)로 엔도세린 단백질은 ET1, ET2, ET3 3개로 구분되어져 있고, EDNRA, EDNRB의 endothelin receptor가 존재하고 있다[21-23]. ET3는 EDNRB와의 결합은 melanoblast의 생존과 이동에 매우 필수적인 요소로 작용하여 돌연변이가

생길 경우 멜라노사이트의 손실을 초래하게 된다.

위에서 언급한 멜라노사이트 활성인자들에 의해 멜라노사이트 특이적인 최종 목표 유전자가 활성화되고 결국은 멜라닌합성관련 효소들이 형성이 되는 것이다. 핵에서 만들어진 멜라닌관련 효소 유전자들이 소포체(endoplasmic reticulum)와 골지(golgi)를 통하여 이동하면서 당화(glycosylation)가 이루어지는데 이때 완성된 단백질의 형태를 지니게 되어 멜라닌 합성에 중요한 인자로 작용한다. 이는 세포벽과 결합된 소기관인 멜라노솜으로 이동하여 멜라닌을 형성하게 된다[8].

결국 멜라노사이트에서 형성된 멜라닌은 멜라노솜을 통하여 케라티노사이트로 이동하여 피부표피의 색을 결정하게 되는 것이다. 멜라노솜이 이동하는데 관여하는 인자로는 Rab 27a, Myosin Va 등이 있고[24,25], 멜라노솜의 케라티노사이트로의 이동에는 3가지 가설이 제기되고 있다. 멜라노사이트로부터 세포간으로 방출된 후 케라티노사이트에의 흡수, 멜라노사이트와 케라니토사이트의 plasma membrane fusion, 멜라노사이트 수지상 돌기부분의 케라티노사이트로의 합물(exocytosis)되는 것이다[24]. 하지만 멜라노솜이 이동되어지는 과정이나 그 이후의 현상에 대하여는 아직 완전히 이해되고 있지 않은 부분으로 남아있다.

### 2.3. 작용기작에 따른 피부미백원료개발

미백화장품은 자외선에 의한 기미, 주근깨 등을 완화시키고 멜라닌 색소의 생성을 억제하는 목적으로 개발된 제품으로 멜라닌 생성억제, 생성된 멜라닌의 제거, 자외선 차단과 미백활성의 복합기작에 의한 4가지 카테고리 분류 하였다.

신호전달경로를 조절하여 멜라닌 색소를 만드는 효소인 티로시나제의 생성을 막아 근원적으로 멜라닌 색소의 생성을 억제시키는 기술이 첫 번째 기술로, 현재는 티로시나제 생성에 중요한 역할을 하는 MC1R 발현인자인 microphthalmia transcription factor (MITF)의 발현 조절에 관한 연구가 활발히 진행 중이다.

그러나 현재까지 개발된 미백제의 주류를 이루는 것은 멜라닌 합성경로에서 주요 효소로 작용하는 티로시나제의 활성을 억제하는 기술이다. 한편 항산화제의 미백작용으로 활성산소를 소거하여 활성산소에 의해 유발되는 색소 침착을 간접적으로 방어하는 작용과 멜라닌 세포에 직접 작용하여 멜라닌 생성을 억제하는 기전 및 티로시나제 생성억제, 티로시나제 활성억제, 활성산소 제거 등의 활성을 갖는 화합물들을 혼합시켜 복합적인 미백효과를 얻을 수 있다. 대표적인 예로 알부틴, 코직산, 비타민 C, 식물추출물 등이다.

두 번째 생성된 멜라닌은 멜라노솜(melanosome)에 들

어가 있는 상태로 멜라닌 세포에서 케라티노사이트(keratinocyte)로 전달되며 멜라노솜이 전달되는 양이 많을수록 피부색이 진해지게 된다. 대표적으로 하이드로퀴논(hydroquinone)이 멜라닌 파괴능이 우수하며, AHA ( $\alpha$ -hydroxy acid), 살리실산(salicylic acid), 레틴산(retinoic acid) 등이 각질 제거능이 있는 것으로 알려져 있다.

세 번째 카테고리에 속하는 자외선 차단은 현재 벤조페논계, 계피산계, 살리실산계, PABA (*p*-aminobenzoic acid)계 등과 같은 유기화합물 계통으로 대부분 자외선 흡수제의 역할을 한다. 현재는 사용성과 피부안전성을 향상시킨 새로운 자외선 흡수물질 개발이 연구되고 있는 실정이다.

마지막으로 멜라닌 생성억제, 생성된 멜라닌의 제거, 자외선 차단 등 미백작용과 관련하여 두 가지 이상의 기작이 복합적으로 작용하여 미백활성을 보이는 기작이 있다.

## 3. 특허분석에 의한 미백연구 기술 동향

### 3.1. 미백기능성화장품 연도별 특허 출원 동향

미백화장품의 연도별 출원현황을 살펴보면, 한국의 경우 '89년에 처음으로 출원된 후, '95년부터 급격히 증가된 출원건수를 보이며, 일본의 경우 '90년대 후반에 특허출원이 활발한 시기로 '03년에 가장 많은 출원건수를 보인 후, 최근에 감소 추세를 보이고 있고, 유럽의 경우 '91년 이후, 전반적으로 증가추세를 보이고 있으며, '02년도를 기준으로 소폭 감소 추세를 보이고 있으며, 미국의 경우 '99년도를 기준으로 감소 추세를 보이고 있다(Figure 1). 미백화장품 관련 출원은 WIPS DB (1976. 10. 01 ~ 2007. 05. 22)를 토대로 하여 공개분 기준으로 하여 한국공개특허 849건, 일본공개특허 881건, 유럽공개특허 209건, 미국등록특허 973건을 기록하여 연평균 13.6 %의 출원증가율을 보이고 있다. 이들 전체 출원 중 한국이 29.2 %, 일본이 30.2 %, 유럽이 7.2 %, 미국이 33.4 %에 달하고 있어, 단순히 건수로만 볼 때 미국과 일본 그리고 한국이 유럽에 비하여 상대적으로 높은 비율을 보이고 있다.

전체 연도별 출원특허 동향에서는 미백화장품 관련 특허건수는 '90년대 중 후반기의 높은 성장세와는 달리 '03년 이후('04 ~ '05년)에 들어와서 이들 특허출원의 정체를 보이고 있는 것으로 분석된다(Figure 2). 이는 4년 단위의 구간별 건수로 볼 때 한국의 경우는 '02 ~ '06의 최근구간까지 전구간('97 ~ '02)에 비하여 309건에서 503건으로 증가하였으나, 미국은 409건에서 144건, 일본의 경우 261건에서 185건, 유럽은 80건에서 90건의 출원 감소로 전체 특허 출원이 정체되는 것으로 나타난 것이다.

또한 분석그래프 상에서 '05년 이후 특허출원이 급감하는 듯 보여지나(Figure 2), 이는 각국의 특허공개제도에

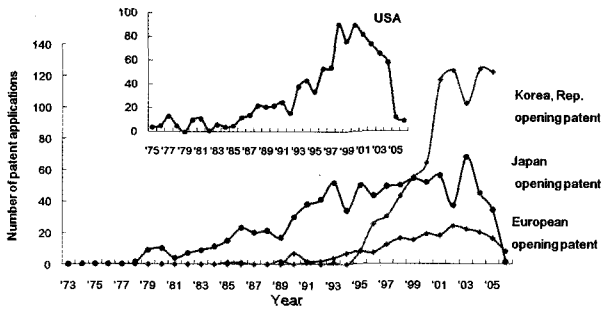


Figure 1. Changes in the number of patent applications for whitening cosmetics by country. WIPS DB (1976.10.01 ~ 2007. 05. 22 Korea, Japan, Europe, USA).

있어 일부 예외적인 경우를 제외하고는 특허가 출원된 이후 일정기간(약 18개월)이 지난 후에야 그 출원이 공개 되는 제도 때문에(데이터 선별시점은 2007년 5월), 실질적으로 해당 기간 동안 출원된 모든 특허가 공개될 시점이 되면 그 출원된 특허의 수가 훨씬 증가할 수 있을 것으로 보인다. 한편 미국은 출원공개제도가 2000년 11월 29일부터 시행됨에 따라, 그 이전의 데이터 들은 등록된 데이터이며, 그 이후 데이터들은 출원되어 공개된 데이터이다.

3.2. 미백기능성화장품 국가별 주요 출원인

국가별 상위 10위 출원인의 현황을 살펴보면(Figure 3),

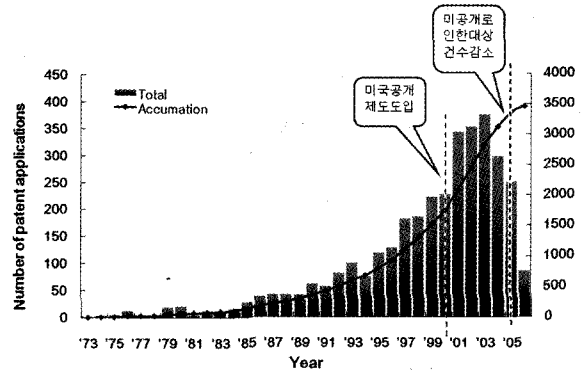
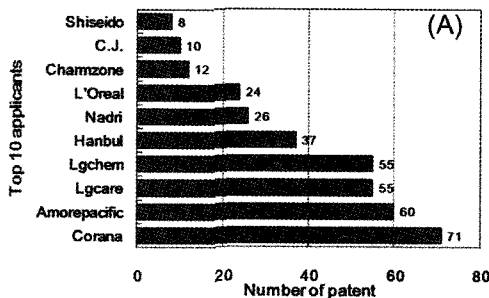


Figure 2. Change in the number of patent applications for whitening cosmetics. WIPS DB (1976. 10. 01 ~ 2007. 05. 22 Korea, Japan, Europe, USA).

한국 내에서, 상위 10위 출원인의 출원건수가 전체 출원 건수의 42 %를 차지하고 있으며, 상위 10위 출원인 모두 기업으로서, 코리아나(71건), 아모레퍼시픽(60건), 엘지생 활건강(55건), 엘지화학(55건)이 상위 그룹을 이루면서 기업에서 특허출원을 활발하게 진행하고 있는 것으로 나타나고 있다.

각국의 현황을 살펴보면 일본 내에서, 상위 10위 출원인의 출원건수가 전체 출원건수의 53 %를 차지하고 있으며, 상위 10위 출원인이 가네보(108건), 가오(63건), 시세 이도(54건) 등 모두 기업으로서, 기업에서 특허출원을 활

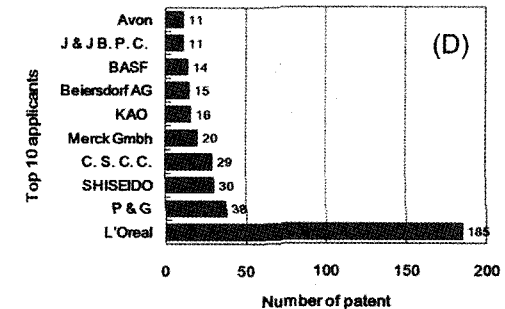
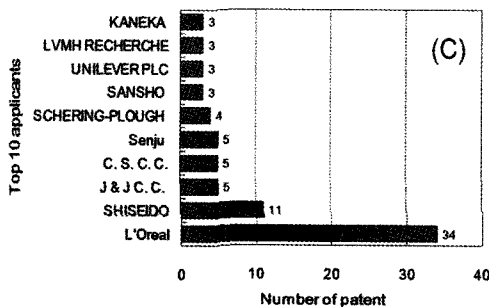
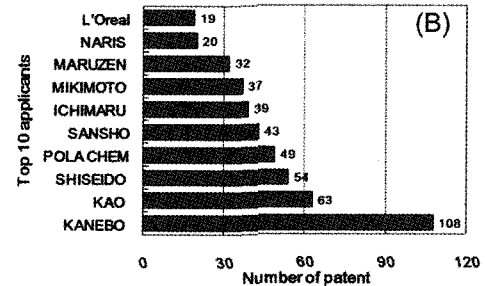


Figure 3. Top 10 applicants by country. WIPS DB (1976. 10. 01 ~ 2007. 05. 22 Korea, Japan, Europe, USA). (A) Korea, Rep., (B) Japan, (C) European, (D) USA.

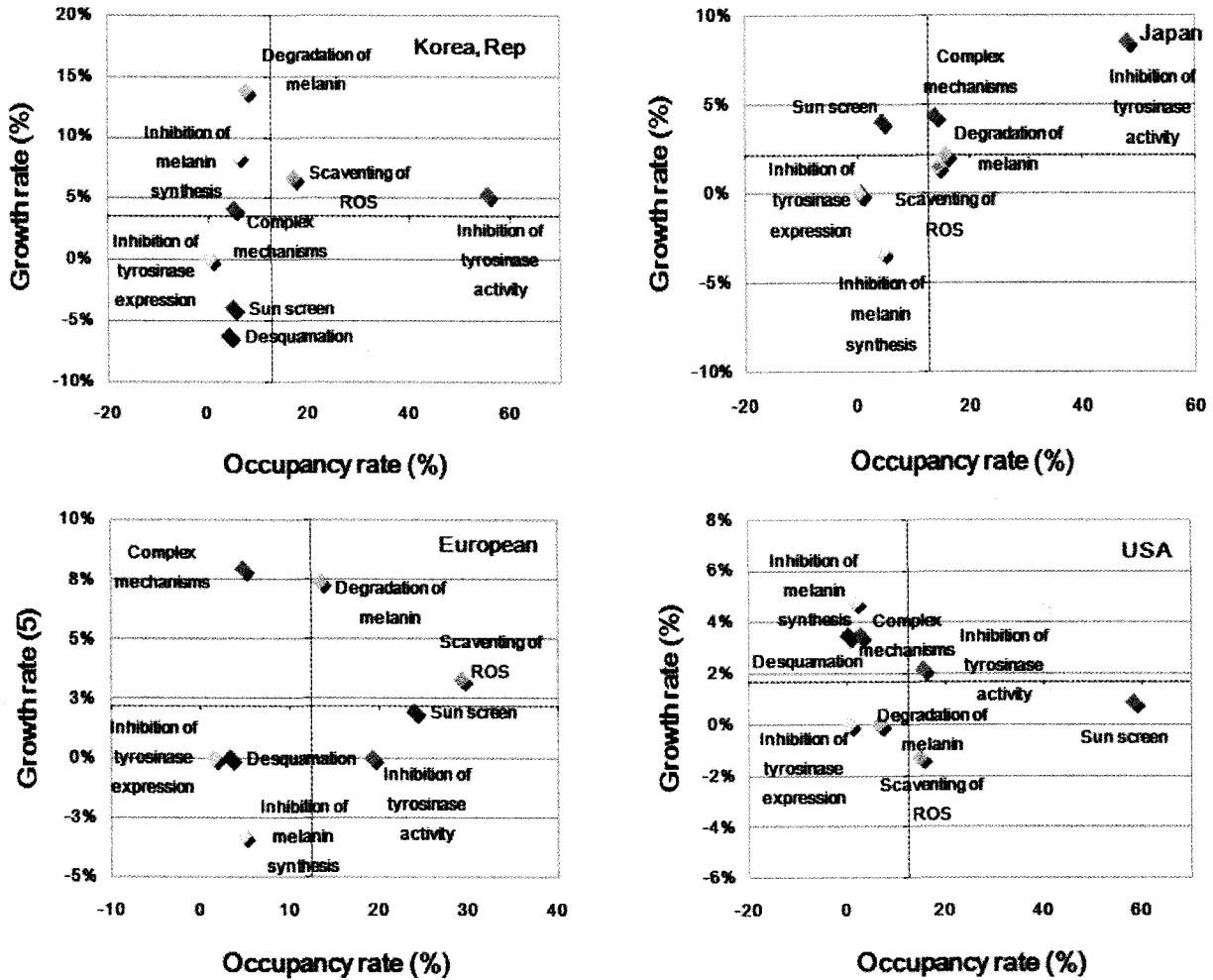


Figure 4. Portfolio analysis according to patent occupancy rate and growth rate by country and whitening mechanism. WIPS DB (1976. 10. 01 ~ 2007. 05. 22 Korea, Japan, Europe, USA).

발하게 진행하고 있으며, 유럽의 경우 상위 10위 출원인의 출원건수가 전체 등록건수의 28 %를 차지하고 있으며, 이는 한국(42 %), 일본(53 %)에 비하여 낮음을 알 수 있다. 한편 미국의 경우, 상위 10위 출원인의 등록건수가 전체 등록건수의 38 %를 차지하고 있으며, 상위 10위 출원인 모두 기업으로서, 기업에서 특허출원을 활발하게 진행하고 있는 것으로 분석된다.

### 3.3. 각국의 특허분석에 의한 미백소재의 기술 동향

#### 3.3.1. 작용기작 분석

미백소재의 특허 동향분석을 통하여 미백 연구의 기술 동향을 파악하기 위하여 작용기작별로 나누어 분석하였다. 미백활성의 작용기작은 티로시나제 생성억제 및 활성억제, 활성산소제거, 멜라닌 생성억제 복합기작 및 멜라닌

파괴, 각질제거, 자외선 차단, 미백활성 복합기작으로 나누어 1982년부터 2006년 특허를 분석하였다.

한국과 일본의 경우 티로시나제 활성억제 부분에서 각각 55 %와 47 % 이상의 점유율을 보였으며 한국의 경우 멜라닌 파괴기술 및 티로시나제 활성억제 기술에 대한 특허 증가율이 다른 기술들에 비하여 상대적으로 높은 반면 일본의 경우 티로시나제 활성억제 기술의 증가율이 높은 것으로 분석되었다.

유럽의 경우 활성산소 제거 및 자외선 차단이 각각 29 %, 24 %로 점유율이 나타났으며 미백활성 복합기작 및 멜라닌 파괴 기술이 특허 증가율에서 높은 것으로 나타났다.

미국특허에서는 자외선 차단 기술 및 멜라닌 생성억제 복합기작 기술이 각각 특허 점유율(58 %) 및 특허 증가율에서 높은 것으로 나타나고 있다(Figure 4).

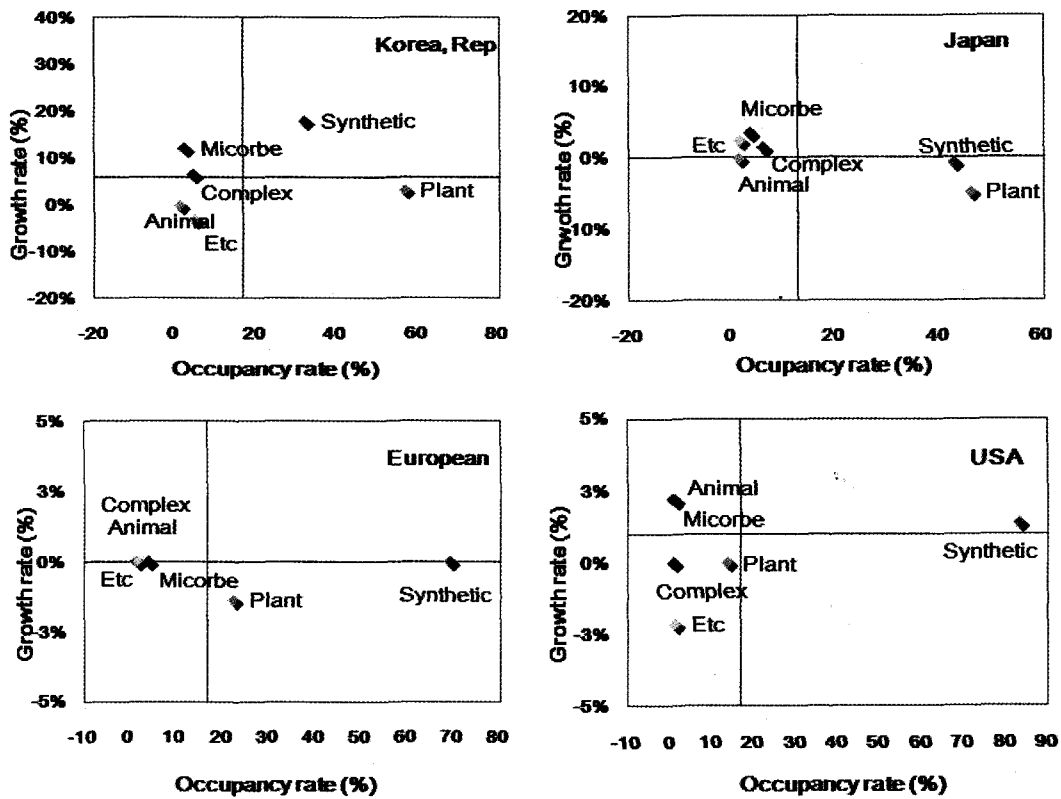


Figure 5. Portfolio analysis according to patent occupancy rate and growth rate by country and origin of whitening agents. WIPS DB (1976. 10. 01~2007. 05. 22 Korea, Japan, Europe, USA).

전체적으로 볼 때, 티로시나제 생성억제 기술보다 티로시나제 활성억제에 대한 특허 점유율일 상대적으로 높았으며, 미국의 경우 자외선 차단 기술의 특허 수가 많은 것으로 나타났다. 멜라닌 파괴 및 멜라닌 생성억제에 관한 특허는 국가별로 모두 증가하는 추세로 이와 관련된 연구가 활발히 진행되고 있음을 짐작할 수 있다.

3.3.2. 미백활성기원

미백연구의 기술동향을 파악하기 위하여 국가별 미백활성기원에 대하여 조사 분석한 결과 Figure 5와 같다. 미백활성기원은 크게 천연물, 합성, 기타로 나누고, 천연물은 식물, 동물, 미생물 그리고 이들을 복합적으로 이용하는 것을 기준으로 하였고, 천연물에서 추출된 화합물이 갖는 문제점 등을 해결하기 위하여 다양한 방법을 통하여 합성한 유도체와 이들 모두에 속하지 않거나 명확하게 분류되지 않은 것을 기타로 하였다.

한국특허에서는 식물과 합성화합물을 이용한 특허점유율이 각각 56.4 %와 31 %로 식물유래의 미백기능성화장품의 특허점유율이 대부분을 이루고 있으나, 연평균 증가율에서는 합성화합물에 대한 특허가 18 %를 이루며 조금

씩 증가하고 있는 추세를 보이고 있다.

일본특허에서는 미생물을 이용한 기술이 특허증가율에서 다른 기술들에 비하여 상대적으로 높은 것으로 나타났고, 식물(45.7 %) 및 합성화합물(42.5 %)을 이용한 기술이 특허점유율면에서 높은 것으로 보여진다.

한편, 유럽특허에서는 합성화합물을 이용한 기술이 특허점유율면(69.2 %)에서 높은 것으로 나타났고, 미국특허에서는 동물 및 미생물을 이용한 기술이 특허증가율(2.18 %)에서 다른 기술들에 비하여 상대적으로 높은 것으로 나타났으며, 합성화합물을 이용한 기술이 특허 점유율 83 %로 월등히 높은 것으로 나타났다.

전체적으로 합성화합물에 대한 특허의 수가 다수를 차지하고 있고, 특히 미국과 유럽의 경우 상당한 수가 합성화합물을 이용한 기술이 주를 이루고 있는 반면, 한국 및 일본의 경우 천연식물을 통한 새로운 미백물질의 탐색이 주를 이루는 것으로 보인다. 특히 국내의 외국 업체 출원도 눈에 띄는 현상으로 천연물에 대한 관심의 증대를 짐작케 한다.

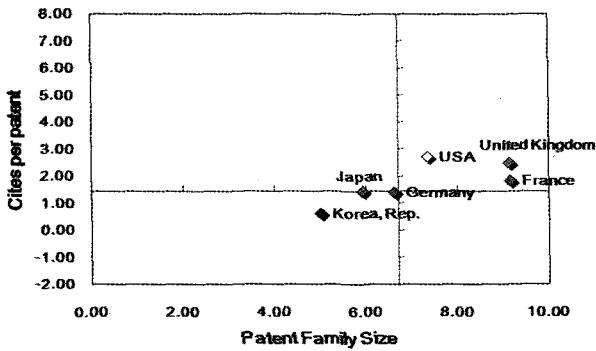


Figure 6. Analysis of marketability using cites per patent (CPP) and patent family size (PFS). WIPS DB (1976. 10. 01 ~ 2007. 05. 22 Korea, Japan, Europe, USA).

3.4. 한국의 기술 경쟁력 비교분석에 의한 미백기술동향

3.4.1. 질적 수준을 고려한 각국의 시장력 분석

기술경쟁력 비교는 미국등록특허에 나타나는 특허의 인용관계(citation)를 이용한 특허지표 분석으로 즉, 미국 등록특허 만을 이용하여 분석하였다. 특허가 기술적으로 영향을 미치는 정도(피인용도의 비율)와 시장(패밀리 특허)의 확보를 통해 연구주체의 특허가 질적 수준 또는 시장 확보를 위한 노력 정도를 평가하였다(Figure 6).

미국, 프랑스 국적 출원인의 보유특허는 시장 확보력과 질적 수준에서 평균 이상의 수치를 보이고 있어 시장 확보력 및 기술적 중요도가 높은 반면, 한국은 평균 이하의 수치를 보여 질적 수준이 낮고 시장성이 적은 국가로 분류되고 있다.

또한 한국의 특허는 자외선 차단에 대한 기술보다는 티로시나제 활성억제, 즉 멜라닌 생성제거에 관한 특허가 대부분이며, 이는 서양보다는 동양권 국가에서 미백에 대한 관심이 상대적으로 높기 때문에 멜라닌 생성 억제 및 제거에 관한 기술에 집중되어 있는 것으로 판단된다.

3.4.2. 미국특허로 본 각국의 기술력 비교에 의한 미백기술동향

미국등록특허에서 기술수준을 측정하는 3가지 지표(특허등록건수, 영향력지수(PII), 기술력 지수(TS))를 통해 국가별 분포를 살펴본 결과, 미국은 미백화장품 관련분야에서 양적수준 및 질적 수준이 매우 높은 것으로 조사되었다(Table 1).

프랑스는 미백화장품 관련분야에서 양적수준은 높으나, 질적 수준이 과거에 비하여 낮아졌고, 독일은 양적수준은 변화 없으나, 질적 수준이 과거에 비하여 매우 높아졌으며, 일본은 양적수준은 변화 없으나, 질적 수준이 과거에 비하여 낮아진 것으로 조사되었다(Table 1, Figure 7).

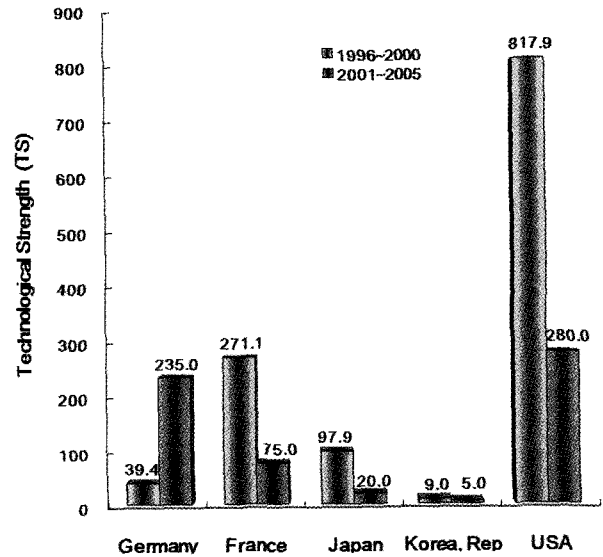


Figure 7. Technology strength related to whitening cosmetics by country. WIPS DB (1976. 10. 01 ~ 2007. 05. 22 Korea, Japan, Europe, USA).

Table 1. Ranking of Technological Level by Country in US Patents

	Number of patent		Patent impact index (PII) <sup>a)</sup>		Technology strength (TS) <sup>b)</sup>	
	'96 ~ '00	'01 ~ '05	'96 ~ '00	'01 ~ '05	'96 ~ '00	'01 ~ '05
Germany	37	20	1.06	11.75	39.4	235.0
France	97	41	2.79	1.83	271.1	75.0
United Kingdom	5	3	4.5	0	22.5	0.0
Japan	41	22	2.39	0.90	97.9	20.0
Korea, Rep	9	5	1	1	9.0	5.0
USA	176	110	4.65	2.55	817.9	280.0

a) 특정특허권자의 특허가 이후 등록된 특허들에 의해 인용되는 회수의 평균값인 인용도지수(CPP)를 전체 피인용비로 나눈 상대적인 CPP를 나타내므로, 이 값이 클수록 상대적으로 그 이후에 인용이 많이 되었을 이후 특허에 영향을 많이 주었다는 의미, 즉 질적수준이 높다는 것을 의미한다(PII = 해당국가의 CPP/ 전체 CPP).

b) 영향력지수에 특허건수를 곱한 값으로 질적수준과 양적수준을 동시에 의미한다(TS = PII × 특허건수).

한국은 다른 나라에 비하여 질적 수준이나 양적 수준이 매우 낮은 것으로 나타났는데, 이는 앞서 언급한 바와 같이 미국등록특허를 대상으로 기술수준을 측정했기 때문에 한국의 기술수준이 낮게 평가된 것으로 판단되어진다. 또한 특허 대부분이 순수 미백에 관련된 것으

로, 미국 등 서양에서의 주요한 관심대상이 아니기 때문인 것으로 보인다.

#### 4. 결 론

미백화장품 관련 특허건수는 70년대 후반부터 성장을 계속하다가 '03년 이후부터 마이너스 성장률을 보이고 있으며, 그 이후로도 이들 성장률이 점차 낮아지는 추세로 변화하고 있다. 미백화장품에 관련하여 한국에서는 최근 구간까지 특허출원이 상승하고 있으나, 일본, 미국 등에서는 특허출원이 감소되었기 때문에 전체적으로 특허출원이 정체되는 것으로 나타나는 것으로 분석되어진다.

한국 및 일본에서는 “티로시나제 활성억제”에 관련된 특허가 다수 출원되었으며, 최근 한국은 “멜라닌 파괴”에 관련된 특허가 증가하는 추세이다. 동양권 국가에 속하는 한국 및 일본은 비생리적인 미백효과(자외선 차단)보다 세포생리적인 미백효과(멜라닌 생성억제, 생성된 멜라닌 제거)에 더욱 많은 관심을 갖고 있으며, 이중 티로시나제 활성억제 메카니즘 및 이에 관련된 실험방법이 보편적으로 알려져 있기 때문에 “티로시나제 활성억제”에 관련된 특허의 수가 많은 것으로 보인다.

여러 가지 기작에 근거한 티로시나제 저해제는 이미 화장품 산업에서 매우 중요한 자리를 차지하고 있으며 특허동향을 분석한 결과 이들 저해제들이 natural source 유래의 특허가 점차 증가하고 있는 것은 확실하나, 안정성 문제 때문에 피부미백 원료로의 사용은 연구 개발과정에 비하여 매우 드물게 나타나고 있는 것으로 판단된다.

한편 유럽에서는 “활성산소 제거”, “자외선 차단”, “티로시나제 활성억제”에 관련된 특허가 주로 출원되었으며, 기본적으로 “자외선 차단” 및 “활성산소 제거”에 관련된 특허에 관심을 가지고 있지만, 일본 출원인의 “티로시나제 활성억제” 관련 특허 출원이 활발하였기 때문에 특정 미백활성기작에 편중되지 않고, 고른 미백활성기작에 관련된 특허들이 출원되고 있다.

미국에서는 “자외선 차단”에 관련된 특허의 출원이 대부분을 차지하고 있는데 이는 ultraviolet radiation (UV)로부터 유발된 피부의 색소 침착이나 손상은 optical 혹은 chemical filtering 특성에 의해 피부를 보호할 수 있기 때문에, 미백 이외에 피부보호를 위한 자외선 차단제의 개발이 집중되기 때문이다. 그러나 최근에는 “멜라닌 생성억제”에 관련된 특허의 출원이 증가하는 추세이다.

미국 및 유럽에서 실질적으로 관심을 갖고 있는 “자외선 차단” 관련 특허의 출원은 70년대 중반부터 시작되어 꾸준히 이루어지고 있으나, 최근에는 소강상태에 있는 반면, 일본 출원인의 미국 내에서의 특허활동이 활발해짐에 따라 “멜라닌 생성억제”에 관련된 특허의 출원이 증가하

고 있는 것으로 보인다.

한국에서는 식물유래 미백화장품에 관련된 특허가 다수를 차지하고 있으나, 합성화합물에 대한 특허건수가 증가하는 추세이다. 이는 high-throughput screening (HTS) 기술의 발달로 식물소재가 고갈되고, 합성기술이 발달함에 따라 식물에서 분리한 화합물을 기본물질로 하여 이들이 지닌 문제점을 해결하는 유도체를 합성하는 방향으로 연구 활동이 진행되는 것으로 여겨진다.

식물 및 합성화합물 유래 미백화장품에 관련된 특허가 다수를 차지하고 있다.

일본 역시 초기에는 주로 식물에서 미백활성 물질을 탐색하였으나, 식물소재의 고갈 및 합성기술이 발달함에 따라 알려진 미백활성물질의 유도체를 합성하는 방향으로 연구가 진행된 것으로 보인다. 한국보다 미백활성물질 유도체 합성에 관한 연구 활동이 일찍 시작되었기 때문에 전체적인 비율로 볼 때 식물과 합성화합물 유래의 특허건수가 비슷하게 나타나는 것으로 판단되어진다.

유럽 및 미국에서는 합성화합물 유래 미백화장품에 관련된 특허가 대다수를 차지하고 있으며 본론에서와 같이 미백활성기작과 관련하여 “자외선 차단”에 관련된 특허가 대다수를 이루며, 이들은 대부분 합성되고 있고 있다.

#### 감 사

본 연구는 2007년 특허청과 한국발명진흥회에서 시행한 대학 중점연구분야 특허맵 작성사업에 의하여 이루어진 것임.

#### 참 고 문 헌

1. J. L. Bologna and S. J. Qrlow, Biology of melanocytes, *Dermatology*, Mosby, Chicago, USA (2005).
2. S. Ito, The IFPCS presidential lecture: a chemist's view of melanogenesis, *Pigment Cell Res.*, **16**, 230 (2003).
3. J. M. Pawelek, After dopachrome? *Pigment Cell Res.*, **4**, 53 (1991).
4. G. Prota, Melanins and melanogenesis, ed. H. B. Jovanovich, **4**, Academic Press, San diego, New York (1992).
5. E. R. Price and D. E. Fisher, Sensorineural deafness and pigmentation genes melanocytes and the MITF transcriptional network, *Neuron*, **30**, 15 (2001).
6. E. Steingrimsson, N. G. Copeland, and N. A. Jenkins, Melanocytes and the microphthalmia transcription



- factor network, *Annual Review of Genetics*, **38**, 365 (2004).
7. S. S. Shola and E. K. Barbara, The Biology of Melanocytes. Review article, *Vet. Dermatol.*, **14**, 57 (2003).
  8. L. Kos, A. Aronzon, H. Takyama, F. Maina, C. Ponzetto, G. Merlino, and W. Pavan, Hepatocyte growth factor/scatter factor-MET signaling in neural crest-derived melanocyte development, *Pigment Cell Res.*, **12**, 1 (1999).
  9. R. Halaban, The regulation of normal melanocyte proliferation, *Pigment Cell Res.*, **13**, 4 (2000)
  10. R. G. Colin, Cells in focus. Melanocytes: The new Black, *Int. J. Biochem Cell Biol.*, **39**, 275 (2007).
  11. L. Stryer, *Biochemistry*, Freeman, New York, USA (1998).
  12. J. Pawelek, M. Sansone, N. Koch, G. Christie, R. Halaban, J. Hendee, A. B. Lerner, and J. M. Varga, Melanoma cells resistant to inhibition of growth by melanocyte stimulating hormone, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **72**, 951 (1975).
  13. H. Saito, K. Yasumoto, K. Takeda, K. Takahashi, H. Yamamoto, and S. Shibahara, Microphthalmia-associated transcription factor in the wnt signaling pathway, *Pigment Cell Res.*, **16**, 261 (2003).
  14. S. Shibahara, K. Takeda, K. Yasumoto, T. Uono, K. Watanabe, H. Saito, and K. Takahashi, Microphthalmia-associated transcription factor (MITF): multiplicity in structure, function and regulation, *J. Invest. Dermatol. Sym. Proc.*, **6**, 99 (2001).
  15. H. R. Widlund and D. E. Fisher, Microphthalmia-associated transcription factor: a critical regulator of pigment cell development and survival, *Oncogene*, **22**, 3035 (2003).
  16. P. Besmer, J. E. Murphy, P. C. Geroge, F. H. Qiu, P. J. Bergold, L. Lederman, H. W. Jr. Snyder, D. Brodeur, E. E. Zuckerman, and W. D. Hardy, A new acute transforming feline retrovirus and relationship of its oncogen v-*kit* with the protein kinase gene family, *Nature*, **320**, 415 (1986).
  17. S. J. Gadd and L. K. Ashman, A murine monoclonal antibody specific for a cell-surface antigen expressed by a subgroup of human myeloid leukemias, *Leukoc. Res.*, **9**, 1329 (1985).
  18. Y. Yarden, W. J. Kuang, T. Yang-Feng, L. Coussens, S. Munemitsu, T. J. Dul, E. Chen, J. Schlessinger, U. Francke, and A. Ullrich, Human proto-oncogene *c-kit*: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand, *EMBO J.*, **6**, 3341 (1987).
  19. L. Kos, C. Ponzetto, G. Merlino, and W. Pavan, MET-HGF signaling is critical for melanocyte development: Implications for Waardenburg syndrome Type II. *Pigment Cell Res.*, **10**, 107 (1997).
  20. T. Kunisada, H. Yamazaki, T. Hirobe, S. Kamei, M. Omoteno, H. Tagaya, H. Hemmi, U. Koshimizu, T. Nakamura, and S. I. Hayashi, Keratinocyte expression of transgenic hepatocyte growth factor affects melanocyte development, leading to dermal melanocytosis, *Mech. Dev.*, **94**, 67 (2000).
  21. A. Hachiya, T. Kobayashi, Y. Takema, and G. Imokawa, Biochemical characterization of endothelin-converting enzyme-alpha in culture skin-derived cells and its postulated role in the stimulation of melanogenesis in human epidermis, *J. Biol. Chem.*, **277**, 5395 (2002).
  22. A. Inoue, M. Yanagisawa, S. Kimura, Y. Kasuya, T. Miyauchi, K. Goto, and T. Masaki, The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 2863 (1989).
  23. S. Laporte, J. B. Denault, P. D'Orleans-Juste, and R. Leduce, Presence of furin mRNA in cultured bovine endothelial cells and possible involvement of furin in the processing of the endothelin precursor, *J. Cardiovasc. Pharmacol. 22 Suppl.*, **8**, S7 (1993).
  24. C. B. Duarte and C. S. Miguel, The melanosome as a model to study organelle Motility in mammals. review: pigment gene focus, *Pigment Cell Res.*, **17**, 111 (2004).
  25. R. E. Boissy, C. Sakai, H. Zhao, T. Kobayashi, and V. J. Hearing, Human tyrosinase related protein-1 (TRP-1) does not function as a DHICA oxidase activity in contrast to murine TRP-1. *Exp. Dermatol.*, **7**, 198 (1998).