

우울증에 대한 천연물 추출물 국내 특허 동향 분석

정가영*, 장세린*, 김상호*[†]

대구한의대학교 한의과대학 한의학과*, 대구한의대학교부속 포항한방병원 한방신경정신과[†]

Natural Product Extracts for Depression: Analysis of Patent Status in South Korea

Ga-Young Jung*, Celine Jang*, Sang-Ho Kim*[†]

*Department of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Daegu Haany University, [†]Department of Neuropsychiatry of Korean Medicine, Pohang Korean Medicine Hospital Affiliated to Daegu Haany University

Received: August 24, 2023

Revised: September 21, 2023

Accepted: September 22, 2023

Correspondence to

Sang-Ho Kim

Department of Neuropsychiatry of
Korean Medicine, Pohang Korean
Medicine Hospital Affiliated to Daegu
Haany University, 411

Saecheonbyeon-daero, Nam-gu,
Pohang, Korea.

Tel: +82-54-281-0055

Fax: +82-54-281-7464

E-mail: omed22@naver.com

Acknowledgement

This research was funded by a grant from the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant number: HF21C0036).

Objectives: To analyze the trend of Korean patents of natural product extracts for depression. This study also aimed to enhance the development and application of natural product extracts for depression in Korean herbal medicine.

Methods: We searched the Korea Intellectual Property Rights Information Service and Science ON to collect Korean patent data of natural product extracts for depression. Two authors independently screened and assessed full texts of screened patents for eligibility. Included patents were analyzed both quantitatively and qualitatively.

Results: A total of 62 patents from 2002 to December 2021 were included for analysis. The number of patents has constantly increased since 2002. Glycyrrhiza uralensis Fischer, Perilla frutescens Britton var. acuta Kudo, Zizyphus jujuba Miller var. inermis Rehder were frequently used among 62 patents. Alcohol extraction was mostly used, followed by water extraction and ethyl extraction regarding extract methods. Eight patents were herbal medicine used for treating depression in Korean Medicine.

Conclusions: Various Korean herbal medicine and minerals were used as natural-products for treating depression. These results provide fundamental data that can be used for inventing new patents using Korean herbal medicine, developing new natural product extracts for depression, and extending the range of application of these products in clinical setting.

Key Words: Depression, Natural-product, Herbal medicine, Korean medicine, Patent analysis.

I. 서론

우울증은 지속적인 우울감과 활동력 저하를 특징으로 하는 우울증 상태가 지속적 또는 반복적으로 나타나는 정신장애이다¹⁾. 우울감과 절망감, 흥미나 쾌락의 현저한 저하, 저하되거나 증가된 식욕과 체중, 수면 양의 감소나 증가, 신체적 초조 또는 활동 속도의 지체, 성욕의 상실이나 피로감, 부적절한 죄책감과 책임감, 무가치감, 집중력의 저하 또는 우유부단함, 죽음이나 자살에 대한 생각 등과 같은 증상들이 사회생활은 물론 일상생활에 문제를 일으키는 심각한 수준으로 2주 이상 지속되는 경우 주요우울장애로 진단될 수 있다¹⁾. 대한민국 보건복지부에서 발표한 2021년 정신건강 실태 조사에 의하면, 우울증의 평생 국내 유병률은 7.7%로, 전 세계 우울증 유병률 4%보다 현저히 높았다²⁾. 또한, 우울증은 자살의 대표적인 원인질환이며, 적절히 치료가 이루어지지 않는다면 자살로 이어질 수 있다³⁾.

우울증의 주요 치료법으로 항우울제와 인지행동치료가 사용되고 있다. 항우울제는 위장관 출혈, 체중증가, 구역 및 구토, 간독성, 과민반응 대사장애 등 다양한 부작용과 연관될 수 있다⁴⁾. 항우울제 투여 초기에는 50~70%의 환자에서만 치료 반응이 나타난다⁵⁾. 장기간 투여 후 항우울제 복용 중단시 세로토닌 증후군이 발생할 수 있다⁵⁾. 항우울제는 노인 우울증 환자나 약물 남용이나 의존을 가진 환자들에서 낙상 위험을 유의하게 증가시킬 수 있다⁶⁾. 항우울제 복용시 청소년에서 자살사고 증가와 연관될 수 있다⁶⁾. 비약물치료인 인지행동치료가 우울증에 효과적이고 안전하다는 많은 근거들이 있지만, 많은 치료시간과 비용이 요구되고 전문 치료자의 수가 부족하여 그 활용이 제한적이다⁷⁾.

우울증은 한의학에서 울증과 연관되며 원인은 칠정소상(七情所傷), 정지불서(情志不舒), 외감(外感), 내상(內傷)이며 정지소상(情志所傷)이 주요 원인이다⁸⁾. 현대에도 우울증에 대한 한약, 침, 마음챙김기반 인지행동치료 등 다양한 보완통합의학 치료법의 적용과 효과에 대한 다양한 연구들이 있다⁹⁾. 2016년 개발된 우울증 한의 임상진료지침에서도 한약은 우울증의 주요 치료법이며 다양한 처방에 대한 권고안이 개발되었다¹⁰⁾. 항우울제와 인지행동치료의 한계점에 대한 보완 및 대안으로서 우울증에 대한 보완통합의학의 활용에 대해 전세계적으로 관심이 높으며¹¹⁾, 한약은 보완통합의학의 주요 치료법이다¹²⁾. 한약이란 한의학 이론에 기반하여 질병

병을 치료, 예방하는 약물로 동물, 식물, 광물 중에서 채취하여 천연 상태로 쓰거나 제제하여 사용하고, 우리나라에서 생산되는 것을 향약, 중국에서 생산된 것을 당약이라 한다¹³⁾. 생약이란 한약의 원재료가 되는 '자연 상태의 한약재'를 의미한다¹³⁾. 천연물이란 한약재, 한약, 생약 등을 모두 포괄하는 개념이다⁶⁾. 한약은 항우울제와 비교하였을 때 비교적 부작용이 적고 안전할 수 있다¹⁴⁾. 국내에서 한약 치료가 우울증 환자의 치료에 활용되고 있다^{15,16)}.

특허 조사는 새로운 아이디어들을 조사하여 기술을 예측하는데 적합한 방법이다. 선행 특허 분석 정보가 존재할 경우, 연구개발 비용을 11%, 개발 기간을 21% 절감시킨다는 분석이 존재하며, 선행 특허 정보는 이후 제품 개발의 효율성 및 가격 경쟁력을 높이는 데 기여한다¹⁷⁾. 현재까지 우울증에 천연물 추출물을 활용한 특허에 대한 포괄적 검토는 시행되지 않았다. 따라서 본 연구의 목적은 향후 한약을 활용한 우울증 개선 천연물 기반 제품 개발 및 향후 관련 특허 등록에 도움이 될 수 있는 기초정보를 제공하기 위하여, 현재까지 등록 및 공개된 국내 우울증 개선 천연물 추출물 관련 특허에 대한 현황을 제시하는 것이다.

II. 연구방법 및 결과

1. 연구방법

1) 검색원

우울증에 대한 천연물 추출물에 대한 국내 특허정보를 검색하기 위하여 한국 지식재산권 정보 서비스(<http://www.kipris.or.kr/>)와 한국과학기술정보연구원이 제공하는 과학 기술 지식인프라 Science on (<https://scienceon.kisti.re.kr/>)과 같은 2개의 검색원에서 검색을 시행하였다. 검색기한은 2023년 4월 25일까지였다.

2) 검색전략

검색 키워드는 '우울증', '추출물', '천연물', '조성물'로 설정하였다¹⁵⁾. 검색 키워드는 각 검색원별로 수정하여 사용하였다.

3) 포함 및 배제 기준

위의 검색원에 검색된 특허 정보 중 대한민국 특허로

2023년 4월 25일 기준으로 공개 또는 등록 상태인 천연물 추출물 관련 특허 중 복용 방식이 경구투여인 특허를 포함하였다. 이 중 추출물 투여의 목적이 우울증 개선이 아닌 특허(예. 갱년기 증후군의 증상 완화 등), 추출방법만을 언급하거나 추출 방법을 기재하지 않은 특허, 천연물 추출물의 개별 성분에 대한 특허, 박테리아 균주와 같이 통상적으로 천연물로 여겨지지 않는 물질을 사용한 특허는 배제하였다. 투여방식이 필름제 및 주사제, 완성되지 않은 조성물인 경우 배제하였다.

4) 선별과정

연구 선별 과정은 2명의 독립된 연구자(GY Jung, CL Jang)에 의해 진행되었고, 이견이 발생할 시 해당 연구자들 간의 논의를 통해 합의하였고, 이견이 해결되지 않는다면, 제3의 연구자(SH Kim)의 중재 하에, 최종 포함 여부를 결정하여 선정하였다.

5) 자료 추출

Excel 2016 (Microsoft, Redmond, WA, USA) 프로그램을 사용하여 최종 포함된 특허의 자료를 2명의 독립된 연구자(GY Jung, CL Jang)가 추출하고, 추출된 자료를 교차 검토하였고 불일치된 내용은 확인 및 합의하였다. 사전에 정의된 양식에 따라 추출 항목(실험방법, 추출방법, 약제 구성 및 종류)의 자료들을 추출하였다. 검토 내용 불일치시 2명의 연구자들이 합의에 이르지 못할때 제 3의 연구자(SH Kim)에게 자문을 구해 최종 합의하였다.

6) 분석항목 및 분석 방법

(1) 분석항목

최종 선별된 특허들의 출원 연도, 출원인, 각 특허에서 사용한 추출 방법과 사용된 실험 모델을 자료 추출하였다. 또한 최종 선별된 특허에 포함된 추출물에 이용된 약제의 총 개수, 약제의 빈도, 약제의 생물학적 분류, 대한민국 약전(The Korean Pharmacopoeia: KP) 및 약전외(The Korean Herbal Pharmacopoeia: KHP) 한약의 포함 여부를 분석하였다. 그리고 이용된 한약재들을 대상으로 전국한의과대학 공동교재편찬위원회가 편찬한 본초학 교과서¹⁸⁾를 기준으로 귀경, 성미, 효능, 주치를 분석하였다. 효능의 경우 우울증의 변증진단인 간기울결(肝氣鬱結), 심비양허(心脾兩虛),

담기울결(痰氣鬱結), 기허담결(氣虛痰結), 기울화화(氣鬱化火), 음허화왕(陰虛火旺)을 개선하는 소간이기개울(疏肝理氣解鬱), 청간사화(淸肝瀉火), 해울화위(解鬱和胃), 화담산결(化痰散結), 이기해울(理氣解鬱), 양심안신(養心安神), 건비양심(健脾養心), 익기보혈(益氣補血), 자음청열(滋陰清熱), 진심안신(鎮心安神) 효능을 가진 한약재를 우울증 개선과 연관된 한약재로 판단하였다¹⁹⁻²¹⁾.

(2) 분석방법

자료들은 정성적으로 기술하고, 가능한 결과에 대해 빈도 분석하였다.

2. 결과

검색 결과 총 1,549건의 특허가 검색되었고, 이 중 중복 검색된 특허 120건을 제외한 1,429건의 특허를 포함 및 배제 기준에 따라 총 167건을 1차 선별하였다. 이 중 추출물의 주요 목적이 우울증 개선이 아닌 특허(n=52), 추출 방법이 언급되지 않은 특허(n=1), 통상적으로 한약재로 여겨지지 않는 물질이나 박테리아 균주만을 이용한 특허(n=17), 특정 개별 성분에 대한 특허(n=35)를 제외하고 최종적으로 62건의 특허가 본 연구의 분석 대상으로 최종 포함되었다(Fig. 1).

1) 출원 연도

출원 연도는 2002년 1건을 시작으로 매년 조금씩 증가하다가 2011년부터 2020년까지 활발히 출원이 이루어졌다. 특히 2020년에는 10건으로 가장 많은 출원이 이루어졌는데 이후 2021년에 1건으로 출원이 크게 감소하였다(Fig. 2).

2) 출원인

출원인은 대학교 산학협력단이 27건으로 가장 많았고, 다음으로 한국식품연구원과 한국한의학연구원이 13건, 주식회사가 출원한 특허가 11건으로 나타났다. 가장 많은 특허를 출원한 출원인은 한국식품연구원(n=5)이었다(Table 1).

3) 추출 방법

특허에 제시된 우울증 관련 천연물 추출법을 분석한 결과, 알코올 추출(n=33), 물 추출(n=18), 에탄올 추출(n=12)이 가장 많이 사용되었다. 알코올 추출은 에탄올, 메탄올의

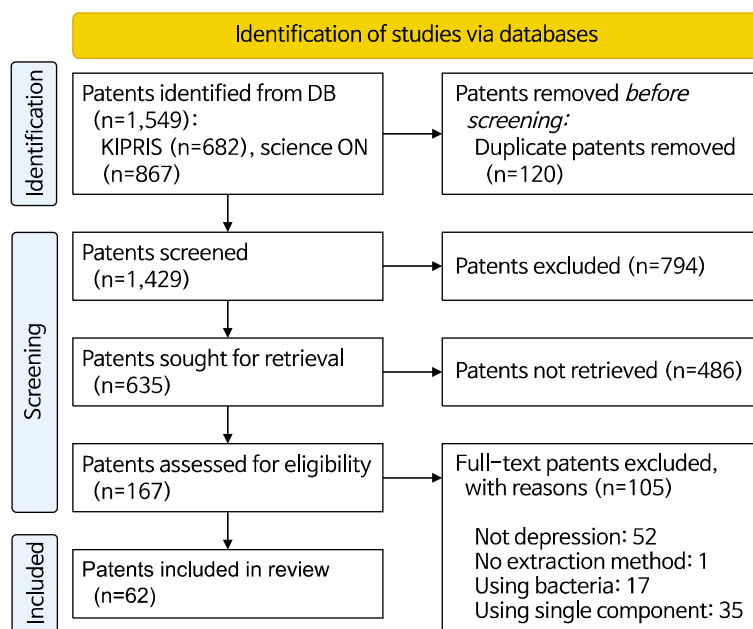


Fig. 1. Flowchart of patent selection process.

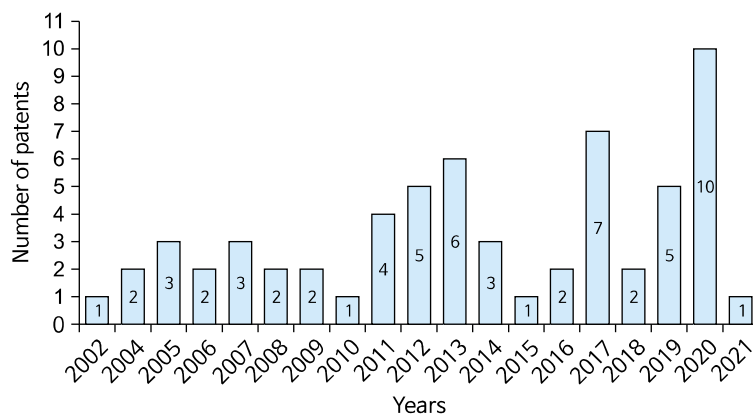


Fig. 2. Number of natural product-based products for depression by year.

Table 1. Number of Natural Product-Based Products for Treatment of Depression by Each Main Patentee

Main patentee	Number
Corporation	11
An industry-academic cooperation group	27
Public institution (Korean institute of oriental medicine, Korea food research institute)	26
Foundation	1

용매가 포함된 추출 방법을 의미하며, 에탄올 추출은 에탄올만을 용매로 하여 추출하였다는 점에서 차이가 존재한다. 포함된 특허에서는 다양한 추출방법을 제시하였으며(Table

2), 일부 특허에서는 가장 최적화된 추출방법에 대한 실험과 결과도 제시하고 있었다. 한국한의학연구원의 방풍통성산 추출물을 유효성분으로 포함하는 특허에서 알코올 추출이, 한국식품연구원의 산사 추출물을 포함하는 특허에서도 알코올 추출 방법이 가장 최적화된 방법이라고 제시하였다.

4) 실험 모델

총 62개 연구 중 60개 연구에서 동물을 이용한 in vivo 실험을 수행하였다. 그 외 in vivo 실험과 인간 대상 임상연구를 병행한 연구가 1개, 임상연구를 수행한 연구가 1개였다.

Table 2. Model of Experiment and Method of Extraction for Each Included Patents

Application number	Natural product	Model of experiment	Method of extraction
10-2002-0017878	<i>Nelumbo nucifera</i> Gaertner	AT	A
10-2004-0021146	<i>Albiziae</i> Cortex	AT	A, V, W
10-2004-0022413	<i>Nelumbo nucifera</i> Gaertner	AT	W
10-2005-0067612	<i>Taraxacum</i>	AT	A
10-2005-0067613	<i>Gardenia jasminoides</i>	AT	A
10-2005-0067611	<i>Camellia Sinensis</i>	AT	A
10-2006-7008209	Cactaceae	AT	AC, E, M, W
10-2006-0041105	<i>Rubus coreanus</i>	AT	M
10-2007-7024510	<i>Panax Ginseng</i> c.a.Meyer, <i>Glycyrrhiza uralensis</i> , <i>Zizyphus jujuba</i> var. <i>inermis</i> Rehder	AT	A
10-2007-0108545	<i>Dioscorea polystachya</i> Turcz., <i>Euphoria longan</i> Steud., <i>Zizyphus jujuba</i> var. <i>inermis</i> Rehder, <i>Glycyrrhiza uralensis</i> , <i>Zizyphus jujuba</i> Miller	AT	A
10-2007-0123875	<i>Panax Ginseng</i> c.a.Meyer, <i>Cyperus rotundus</i> , <i>Zizyphus jujuba</i> var. <i>inermis</i> Rehder, <i>Ganoderma lucidum</i>	AT	HW
10-2008-0020306	<i>Elsholtzia splendens</i> Nakai ex F. Maek.	AT,CT	HW
10-2008-7019559	<i>Gardenia jasminoides</i> , <i>Citrus aurantium</i> L, <i>Machilus thunbergii</i> , <i>Forsythia koreana</i> NAKAI, <i>Polyporales</i> , <i>Perilla frutescens</i> Britton var. <i>acuta</i> Kudo, <i>Pinellia ternata</i> , <i>Glycyrrhiza uralensis</i>	AT	E
10-2009-0090787	<i>Allium macrostemon</i> Bunge	AT	A, W
10-2009-0121695	<i>Hemerocallis fulva</i> L.	AT	A, W
10-2010-0032329	<i>Punica granatum</i> L.	AT	HT
10-2011-0049101	<i>Cyperus rotundus</i> , <i>Poria cocos</i> Wolf, <i>Glycyrrhiza uralensis</i> , <i>Coptis</i>	AT	HW
10-2011-0050472	<i>Oryza sativa</i> L.	AT	E
10-2011-0050474	<i>Oryza sativa</i> Bran	AT	A, AC, E, H, V
10-2011-0056624	<i>Oryza sativa</i> Bran	AT	A, E, H, V
10-2012-0032700	<i>Gastrodia elata</i> Blume	AT	A
10-2012-0035782	<i>Colocasia esculenta</i> (L) Schott	AT	A
10-2012-0048035	<i>Pinus parviflora</i> S.et Z.	AT	HW
10-2012-0061602	<i>Acer tegmentosum</i> Maxim.	AT	A
10-2012-0116535	<i>Asarum sieboldii</i> Miq.	AT	A, W, V
10-2013-0024643	<i>Cyperus rotundus</i> , <i>Lindera aggregata</i> , <i>Inula helenium</i> , <i>Platycodon grandiflorum</i> A. De Candolle, <i>Citrus aurantium</i> L., <i>Glycyrrhiza uralensis</i>	AT	R
10-2013-0048291	<i>Taraxacum mongolicum</i> Hand.-Mazz	AT	R
10-2013-0061894	<i>Mori cortex</i>	AT	E, W
10-2013-0064025	<i>Physalis alkekengi</i> var. <i>francheti</i> MASTERS HORT	AT	A, W
10-2013-0077280	<i>Peucedanum japonicum</i> Thunb.	AT	A, EV
10-2013-0138534	<i>Dioscorea polystachya</i> Turcz., <i>Houttuynia cordata</i> Thunb, <i>Euphoria longan</i> Steud.	AT	A
10-2014-0036964	<i>Ginseng</i> C.A. Meyer	AT	E, HW
10-2014-0044117	<i>Nelumbo nucifera</i> Gaertner, <i>Polygala tenuifolia</i> , <i>Scutellaria baicalensis</i>	AT	A
10-2014-0140470	<i>Hippophae rhamnoides</i>	AT	HW
10-2015-0156093	<i>Valeriana fauriei</i> Briq.	AT	HW
10-2016-0074553	<i>Crataegus pinnatifida</i> BUNGE	AT	A
10-2016-0162678	<i>Vaccinium bracteatum</i>	AT	A, W
10-2017-0018402	<i>Hibisci</i> Cortex	AT	A, W
10-2017-0068604	<i>Vaccinium bracteatum</i>	AT	A, E, W
10-2017-0083570	Talc Mineral Group, Gypsum Fibrosum, <i>Glycyrrhiza uralensis</i> , <i>Scutellaria baicalensis</i> , <i>Platycodon grandiflorum</i> A. De Candolle, <i>Erigeron canadensis</i> , <i>Rheum rhabarbarum</i> , <i>Ephedra</i> , <i>Ledebouriella seseloides</i> WOLFF, <i>Schizonepeta tenuifolia</i> , <i>Mentha canadensis</i> , <i>Forsythia koreana</i> NAKAI, <i>Gardenis jasminoides</i> , <i>Levisticum officinale</i> , <i>Paeonia lactiflora</i> , <i>Angelica gigas</i>	AT	A
10-2017-0083575	<i>Cinnamomum cassia</i> Presl, <i>Wolfiporia extensa</i> , <i>Paeonia suffruticosa</i> Andrews, <i>Prunus persica</i> Batsch, <i>Paeonia lactiflora</i>	AT	W
10-2017-0134156	<i>Fraxinus lanuginosa</i>	AT	E, W
10-2017-0136538	<i>Xanthium sibiricum</i>	AT	HT
10-2017-0154215	<i>Pedicularis resupinata</i> L.	AT	A
10-2018-0045226	<i>Platycodon grandiflorum</i> A. De Candolle, <i>Citrus aurantium</i> L.	AT	W

Table 2. Continued 1

Application number	Natural product	Model of experiment	Method of extraction
10-2018-0166780	<i>Astragalus membranaceus</i> , <i>Salvia miltiorrhiza</i>	AT	E, HW
10-2019-0012286	<i>Morus alba</i> Linne	AT	V
10-2019-0029789	<i>Perilla frutescens</i> var. <i>crispa</i>	AT	F
10-2019-0126053	<i>Sena tora</i> (L.) Roxb.	AT	HW, R, W
10-2019-0166801	<i>Dioscorea nipponica</i> Makino, <i>Opunita ficus-indica</i> Mill.	AT	A, W, V
10-2019-0178546	<i>Arctium lappa</i>	AT	A
10-2020-0008707	<i>Salvia miltiorrhiza</i>	AT	A
10-2020-0021186	<i>Citri Unshius Pericarpium</i>	AT	A
10-2020-0020894	<i>Musax paradisiaca</i> L., <i>Capasium annuum</i> L., <i>Bistorta manshuriensis</i> KOM., <i>Perilla frutescens</i> var. <i>crispa</i>	AT	A, W
10-2020-0044889	<i>Panax ginseng</i> C.A.Meyer	AT	A, E, W
10-2020-0048012	<i>Ishige foliacea</i>	AT	A
10-2020-0110677	<i>Perilla frutescens</i> var. <i>crispa</i>	AT	F, HW
10-2020-0128709	<i>Capasium annuum</i> L., <i>Bistorta manshuriensis</i> KOM., <i>Perilla frutescens</i> var. <i>crispa</i> , <i>Fraxinus lanuginosa</i> , <i>Prunella vulgaris</i> L, subsp. <i>asiatica</i> H.Hara., <i>Camellia sinensis</i> , <i>Asparagus cochinchinensis</i> MERR.	AT	A, W
10-2020-0136185	<i>Pleurotus eryngii</i> .	AT	A
10-2020-0160839	<i>Wolfiporis extensa</i> , <i>Paeonia suffruticosa</i> Andrews, <i>Bupleurum falcatum</i> , <i>Ganoderma lucidum</i> , <i>Eclipta prostrata</i> L., <i>Ligustrum japonicum</i> THUNBERG., <i>Bletilla striata</i> , <i>Lindera aggregata</i> , <i>Glycyrrhiza uralensis</i> , <i>Zizyphus jujuba</i> var. <i>inermis</i> Rehder, <i>Zingiber officinale</i> ROSC., <i>Fallopia multiflora</i> Haraldson var. <i>multiflora</i>	AT	V
10-2020-0174583	<i>Arctium lappa</i>	AT	F
10-2021-0170191	<i>Liquidambar orientalis</i> Mill., <i>Myristicaceae</i> , <i>Levisticum officinale</i> , <i>Santalum album</i> , <i>Piper longum</i> , <i>Syzygium aromaticum</i> , <i>Typha orientalis</i> Presl, <i>Salvia miltiorrhiza</i>	AT	A

A: Alcohol extraction, AC: Acetone extraction, AT: Animal testing, CT: Clinical trial, E: Ethyl acetate, F: Fermentation extraction, H: Hexane extraction, HT: Heat treatment, HW: Hot water extraction, M: Methanol extraction, R: Reflux extraction, V: Various methods (no limit to use various methods for extraction), W: Water extraction.

5) 사용된 약재의 특성 분석

(1) 사용된 약재의 개수

1가지의 약재가 사용된 특허는 45건이었고, 2가지 이상의 약재가 사용된 특허는 17건이었다. 약재가 증가될수록 특허 수도 감소하였으나, 6가지 이상의 약재가 사용된 특허가 7건이 있었고, 10가지 이상의 약재가 사용된 특허도 2건이 있었다(Fig. 3).

(2) 원료로 사용된 약재 빈도

우울증 개선 천연물 특허에 사용된 약재는 총 94가지였고, 감초(甘草)가 7건으로 가장 많이 사용되었으며 그 다음으로는 자소엽(紫蘇葉), 대조(大棗), 권삼(拳參)의 사용 빈도가 비교적 높았다(Table 3).

(3) 생물학적 분류

분석 결과, 식물, 균류, 해조류 총 3가지가 이용되었으며, 식물이 총 60건의 특허에서 이용되어 가장 많았고, 균류는 3건, 해조류는 1건의 특허에서 활용되었다.

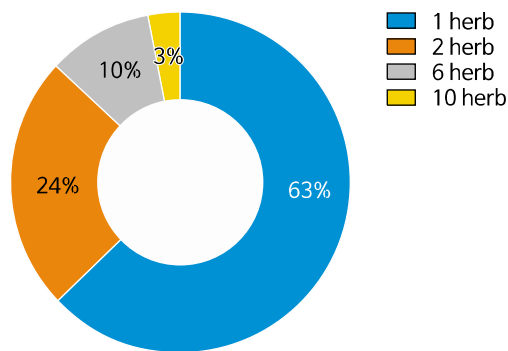


Fig. 3. Percentage of patents by number of its constituents.

(4) 한약재 분류

우울증 특허에 사용된 한약재 및 천연물 중 KP가 53건이었고, KHP가 25건이었다. 또한, 약전과 약전외에 포함되지 않은 약재는 총 16건이었다(Table 4).

(5) 성미/귀경

특허 중 약전에 포함된 한약재(KP)와 약전외 한약(KHP)

Table 3. Frequency of Constituents Used for Included Patents

Frequency	Constituents
7 (n=1)	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>
5 (n=1)	<i>Perilla frutescens var.crispa</i>
4 (n=2)	<i>Zizyphus jujuba var.inermis</i> Rehder, <i>Birtorta manshuriensis</i> KOM.
3 (n=7)	<i>Cyperus rotundus</i> , <i>Platycodon grandiflorum</i> A.De Candolle., <i>Citrus aurantium</i> L., <i>Panax ginseng</i> c.a. Meyer., <i>Gardenia jasminoides</i> J.Ellis, <i>Salvia miltiorrhiza</i>
2 (n=17)	<i>Taraxacum mongolicum</i> Hand.-Mazz, <i>Lindera aggregata</i> , <i>Dioscorea polystachya</i> Turcz, <i>Euphoria longan</i> Steud., <i>Crataegus pinnatifida</i> BUNGE, <i>Crataegus pinnatifida</i> BUNGE, <i>Poria cocos</i> Wolf, <i>Opuntia ficus-indica</i> Mill, <i>Levisticum officinale</i> , <i>Paeonia suffruticosa</i> Andrews, <i>Arctium lappa</i> , <i>Scutellaria baicalensis</i> , <i>Ledebouriella seseloides</i> , <i>Forsythia koreana</i> NAKAI, <i>Paeonia lactiflora</i> , <i>Oryza Sativa</i> Bran, <i>Fraxinus lanuginosa</i> , <i>Vaccinium bracteatum</i> , <i>Capasium annuum</i> L.
1 (n=66)	<i>Taraxacum</i> , <i>Albizziæ Cortex</i> , <i>Camellia Sinensis</i> , <i>Cactaceae</i> , <i>Rubus coreanus</i> , <i>Zizyphus jujuba</i> Miller, <i>Cyperus rotundus</i> , <i>Ganoderma lucidum</i> , <i>Elsholtzia splendens</i> Nakai ex F. Maek., <i>Machilus thunbergii</i> , <i>Polyporales</i> , <i>Pinellia ternata</i> , <i>Allium macrostemon</i> Bunge, <i>Hemerocallis fulva</i> L., <i>Punica granatum</i> L., <i>Coptis</i> , <i>Oryza sativa</i> L., <i>Gastrodia elata</i> Blume, <i>Colocasia esculenta</i> (L) Schott, <i>Pinus parviflora</i> S.et Z., <i>Acer tegmentosum</i> Maxim., <i>Asarum sieboldii</i> Miq., <i>Inula helenium</i> , <i>Mori cortex</i> , <i>Physalis alkekengi</i> var. <i>francheti</i> MASTERS HORT, <i>Peucedanum japonicum</i> Thunb., <i>Houttuynia cordata</i> Thunb, <i>Ginseng</i> C.A. Meyer., <i>Gaertner</i> , <i>Polygala tenuifolia</i> , <i>Hippophae rhamnoides</i> , <i>Valeriana fauriei</i> Briq., <i>Crataegus pinnatifida</i> BUNGE, <i>Hibisci Cortex</i> , <i>Talc Mineral Group</i> , <i>Gypsum Fibrosum</i> , <i>Erigeron canadensis</i> , <i>Rheum rhabarbarum</i> , <i>Ephedra</i> , <i>Schizonepeta tenuifolia</i> , <i>Mentha canadensis</i> , <i>Levisticum officinale</i> , <i>Angelica gigas</i> , <i>Cinnamomum cassia</i> Presl, <i>Wolfiporia extensa</i> , <i>Prunus persica</i> Batsch, <i>Xanthium sibiricum</i> , <i>Pedicularis resupinata</i> L., <i>Astragalus membranaceus</i> , <i>Morus alba</i> Linne, <i>Sena tora</i> (L.) Roxb., <i>Citri Unshius Pericarpium</i> , <i>Musax paradisiaca</i> L., <i>Panax ginseng</i> C.A.Meyer, <i>Ishige foliacea</i> , <i>Prunella vulgaris</i> L, subsp.asiatica H.Hara., <i>Camellia sinensis</i> , <i>Asparagus cochinchinensis</i> MERR., <i>Pleurotus eryngii</i> , <i>Bupleurum falcatum</i> , <i>Ganoderma lucidum</i> , <i>Eclipta prostrata</i> L., <i>Ligustrum japonicum</i> THUNBERG., <i>Zingiber officinale</i> ROSC., <i>Fallopia multiflora</i> Haraldson var. <i>multiflora</i> , <i>Liquidambar orientalis</i> Mill., <i>Myristicaceae</i> , <i>Levisticum officinale</i> , <i>Santalum album</i> , <i>Piper longum</i> , <i>Syzygium aromaticum</i> , <i>Typha orientalis</i> Presl

Table 4. Classification of Constituents Used for Patents

Classification		Constituents
Herbal medicine	Herbal medicine in KP (n=53)	<i>Glycyrrhiza uralensis</i> , <i>Perilla frutescens var.crispa</i> , <i>Zizyphus jujuba var.inermis</i> Rehder, <i>Birtorta manshuriensis</i> KOM., <i>Cyperus rotundus</i> , <i>Platycodon grandiflorum</i> A.De Candolle., <i>Panax ginseng</i> c.a. Meyer., <i>Gardenia jasminoides</i> J.Ellis, <i>Salvia miltiorrhiza</i> , <i>Taraxacum mongolicum</i> Hand.-Mazz, <i>Lindera aggregata</i> , <i>Dioscorea polystachya</i> Turcz, <i>Euphoria longan</i> Steud., <i>Crataegus pinnatifida</i> BUNGE, <i>Crataegus pinnatifida</i> BUNGE, <i>Poria cocos</i> Wolf, <i>Opuntia ficus-indica</i> Mill, <i>Levisticum officinale</i> , <i>Paeonia suffruticosa</i> Andrews, <i>Scutellaria baicalensis</i> , <i>Ledebouriella seseloides</i> , <i>Forsythia koreana</i> NAKAI, <i>Paeonia lactiflora</i> , <i>Oryza Sativa</i> Bran, <i>Fraxinus lanuginosa</i> , <i>Vaccinium bracteatum</i> , <i>Capasium annuum</i> L., <i>Myristicaceae</i> , <i>Syzygium aromaticum</i> , <i>Asarum sieboldii</i> Miq, <i>Eclipta prostrata</i> L., <i>Fallopia multiflora</i> Haraldson var. <i>multiflora</i> , <i>Xanthium sibiricum</i> , <i>Gastrodiaelata</i> Blume, <i>Polygala tenuifolia</i> , <i>Rheum rhabarbarum</i> , <i>Ephedra</i> , <i>Schizonepeta tenuifolia</i> , <i>Mentha canadensis</i> , <i>Angelica gigas</i> , <i>Zizyphus jujuba</i> Miller, <i>Citri Unshius Pericarpium</i> , <i>ginseng</i> C.A.Meyer, <i>Pinus parviflora</i> S.et Z. <i>Hibisci Cortex</i> , <i>Rubus coreanus</i> MIQ, <i>Astragalus membranaceus</i> , <i>Prunus persica</i> Batsch, <i>Mori cortex</i> , <i>Prunella vulgaris</i> L.subsp.asiatica (Nakai) H.Hara, <i>Axparagus cochinchinensis</i> MERR, <i>Valeriana fauriei</i> Briq., <i>Senna tora</i> Roxb., <i>Pinellia ternata</i> , <i>Macuilus thunbergii</i> Sieb.et Zucc.
	Herbal medicine in KHP (n=25)	<i>Citrus aurantium</i> L., <i>Arctium lappa</i> , <i>Taraxacum</i> , <i>Albizziæ Cortex</i> , <i>Ganoderma lucidum</i> , <i>Inula helenium</i> , <i>Houttuynia cordata</i> , <i>Physalis alkekengi</i> , <i>Allium macrostemon</i> Bunge, <i>Liquidamber orientalis</i> Mill, <i>Santalum album</i> , <i>Piper longum</i> , <i>Typha orientalis</i> Presl, <i>Bupleurum falcatum</i> , <i>Ganoderma lucidum</i> , <i>Ligustrum japonicum</i> THUNBERG, <i>Bletilla striata</i> , <i>Lindera aggregata</i> , <i>Zingiber officinale</i> , <i>Hemerocallis fulva</i> L., <i>Erigeron canadensis</i> , <i>Morus alba</i> Linne, <i>elsholtzia splendens</i> Nakai ex F.Maek, <i>Bistorta manshuriensis</i> KOM., <i>Punica granatum</i> , <i>Albizia julibrissin</i> Durazz
Not herbal medicine (natural product)	<i>Acer tegmentosum</i> Maxim, <i>Colocasia esculenta</i> .Schott, <i>Pleurotus eryngii</i> , <i>Dioscorea nipponica</i> Makino, <i>Camellia sinensis</i> var. <i>sinensis</i> , <i>Camellia sinensis</i> , <i>Vaccinium bracteatum</i> , <i>Ishige foliacea</i> , <i>Pedicularis resupinata</i> L., <i>Opuntia ficus-indica</i> Mill., <i>Talc Mineral Group</i> , <i>Gypsum Fibrosum</i> , <i>Musa paradisiaca</i> Linn, <i>Oryza sativa</i> L., <i>Rhododendron mucronulatum</i> TURCZ, <i>Polyporales</i>	

KHP: Alco Korean Herbal Pharmacopoeia, KP: Korean Pharmacopoeia.

을 사용한 경우에 대해 한약의 귀경을 분석한 결과, 폐(肺) 67건, 비(脾) 64건으로 가장 많았으며 다음으로 심(心)이 49건, 간(肝)이 47건 순으로 높았다. 그 외 대장(大腸), 소장(小腸), 삼초(三焦), 위(胃), 심포(心包), 방광(膀胱)이 귀경인 한

약재들도 포함되었다(Table 5).

특히 중 약전에 포함된 한약재(KP)와 약전의 한약(KHP)을 사용한 경우에 있어서 한약재의 약성을 조사한 결과, 평(平)성 약재와 온(溫)성 약재를 사용한 특허가 각각 37건으

로 가장 많았고, 한(寒)성 약재, 량(涼)성 약재가 활용된 특허가 각각 26건, 21건 순서대로 많았다(Fig. 4). 약미를 분석한 결과, 감(甘)한 약재, 고(苦)한 약재, 신(辛)한 약재가 활용된 특허가 각각 65건, 53건, 44건으로 가장 많았고, 다음으로 산(酸)한 약재가 13건, 함(鹹)한 약재가 3건 사용되었다. 그 외에 습(濕)한 약재와 담(淡)한 약재도 포함되었다(Fig. 5).

(6) 우울증 개선 효능을 가진 한약재

분석결과, 우울증 개선과 연관되는 한의학적 효능을 가진 한약재는 청심제번(淸心除煩) 4건, 이기개울(理氣解鬱) 4건으로, 우울증 개선에 효능이 있는 한약재는 총 8건(항부자, 황련, 차나무, 원석, 단삼, 필발, 진피, 자귀나무)으로 정리할 수 있었다(Table 6)^{22,23}.

III. 고찰

포함된 총 62건의 우울증 개선 천연물 특허를 분석하였다. 식물성 재료 활용이 대부분이었고, 사용된 약재는 KP가 KHP보다 많았다. 대부분 동물실험을 시행했으며 임상연구는 극히 적었다. 불면증 개선 천연물 추출물 특허 동향에 대한 선행연구와 비교시 식물성 재료가 대부분으로 유사하였다²⁴. 선행연구에서는 3건의 동물성 재료가 활용되었으나 우울증 관련 특허에서는 동물성 재료가 활용되지 않았다. 또한 불면증 선행 연구에서는 KP와 KHP가 비슷하였는데, 우

울증 관련 특허들에서는 KP가 더 많이 활용되었다.

가장 많은 특허를 출원한 기관은 대학교 산학협력단이었다. 교육기관에서 많은 특허를 등록했으나, 상대적으로 주식회사가 등록된 특허는 적었다. 우울증에 대한 천연물 추출물은 흥미로운 연구대상이나, 현재 국내에서는 법적인 규제 때문에 상품화 및 신약개발이 어렵기 때문에 연구나 지원이 부족하다는 것을 반영하는 결과일 수 있다.

추출법은 알코올 용매 추출이 가장 많이 사용되었다. 알코올 추출은 식물체의 생리활성 물질 추출에 가장 많이 이용되는 방법으로, 소수성 및 친수성 물질 모두를 추출할 수 있어 원재료의 유효성분 추출방법으로 자주 사용된다²⁵. 다음으로 많이 사용된 물 추출은 유기용매의 독성으로 인한 문제가 발생하지 않는 장점이 있다²⁶. 알코올 추출은 크게 에탄

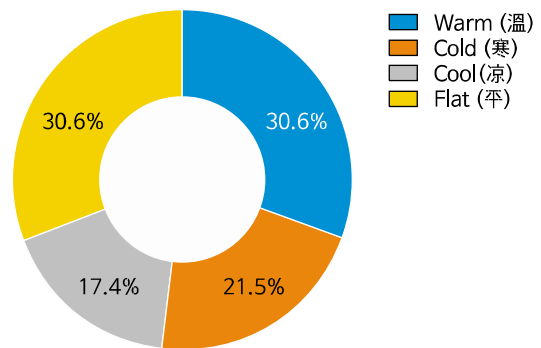


Fig. 4. Distribution of constituents by its characteristics.

Table 5. Attributive Channel Theory of Constituents

Attributive channel theory	Number	Rate
Liver	47	13.9%
Heart	49	14.5%
Spleen	64	18.9%
Lung	67	19.8%
Kidney	16	4.7%
Pericardium	3	0.9%
Gallbladder	0	0%
Small intestine	3	0.9%
Stomach	55	16.3%
Large intestine	20	5.9%
Bladder	8	2.4%
Triple energizer	6	1.8%

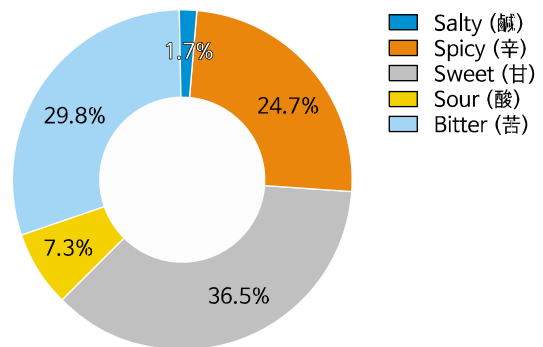


Fig. 5. Distribution of constituents by patent's taste.

Table 6. Constituents with Anti-Depressant Effect

Clearing heart in the heart and alleviating vexation	<i>Coptis chinensis</i> Franch, <i>Satin Spar Mineral</i> , <i>Salvia miltiorrhiza</i> , <i>Camellia sinensis</i> L. (n=4)
Replenishing Ki and alleviating mental depression	<i>Piper longum</i> , <i>Citri Unshius Pericarpium</i> , <i>Cyperus rotundus</i> , <i>Albizia julibrissin</i> Durazz. (n=4)

을 혹은 메탄올로 추출하는 것이 일반적이며 에탄올은 12건, 메탄올은 3건의 특허에서 활용되었다. 불면증 개선 천연물 특허 동향 선행연구에서는 알코올 용매 추출은 42건, 물 추출은 30건 등으로, 우울증 특허연구들에서는 에탄올 추출법이 적게 활용되었다²⁴. 대상 질환 및 추출방식에 따른 효능의 차이가 있는지에 대해 향후 비교 연구가 필요하며, 표준화된 추출방법도 개발되어야 할 것이다.

분석한 62건 특허에서 사용 약재 중 가장 많이 사용된 한약재는 감초(7건)였으며, 자소엽, 인삼도 다빈도 사용약재였다. 감초의 성분인 플라보노이드는 만성 우울증 모델 쥐의 우울증을 개선하고 신경 발생 보호 효과가 관찰됐다²⁷. 자소엽의 성분인 로즈마린산이 항우울 효과에 관여한다는 실험 결과가 존재한다²⁸. 인삼은 모노아민 신경전달물질의 시스템 조절과 신경영양인자의 발현 상향조절, 시상하부-뇌하수체-부신(hypothalamic-pituitary-adrenal) 축을 조절하고 항염증 작용이 관찰됐다²⁹. 불면증 천연물 선행연구에서는 가장 높은 빈도로 사용된 약재는 산조인(6건)이었다. 치자(*Gardenia jasminoides J.Ellis*)의 주성분인 iridoid fraction of GJ는 속효성 항우울 효과를 나타낸다³⁰. 다빈도 약재를 중심으로 다양한 실험모델을 사용한 후속 연구가 시행되어 관련 한약재의 항우울 효과를 다각도로 규명하고, 주요성분의 확인도 이뤄져야 할 것이다.

우울증 개선 천연물 추출물 특허에 사용된 한약재의 귀경은 폐(肺), 비(脾), 심(心) 순으로 높았고, 성미는 평성(平性), 온성(溫性)과 감미(甘味)와 고미(苦味)가 가장 많았다. 불면증 개선 천연물 선행연구에서는 귀경은 간(肝), 비(脾), 폐(肺)순이었고, 성미는 온성(溫性), 평성(平性), 감미(甘味), 고미(苦味) 순이므로 귀경의 장부에서 차이가 발견됐다. 폐(肺)는 한의학에서 기를 주관하는 장부로 우울증과 연관된다. 간 기울결이 우울증의 주요 한의학 병리이지만 본 연구에 포함된 한약재의 귀경은 폐가 많았다. 이는 한의학 병리보다는 해당 약재의 성분에 대한 선행 연구에 기반하여 약재를 선택했기 때문일 수 있다. 향후 보다 다양한 약재와 한의학적 약성과의 비교 검토가 필요하다. 온성(溫性)한 약재는 주로 감(甘)한 약미가 많고 완화(緩和), 보양(補陽),安神(安神)하는 효과가 있어 우울증 개선에 도움을 주는 것으로 사료된다^{31,32}. 감미는 완화조급(緩和躁急)하여 급한 것을 완화하는 효능이 있고, 보허(補虛)하여 영혈부족(營血不足)으로 인한 우울증을 개선하는 효과가 있고³², 고미(苦味)는 견음(堅陰)하여 신

음(腎陰)이 부족하여 상화(相火)가 편항(偏亢)된 경우 사화(邪火)를 사(瀉)하여 우울증을 개선과 연관될 수 있다.

본 연구의 한계점 및 향후 연구를 위한 제안은 다음과 같다. 첫째, 특허 중 사용된 재료의 학명이나 한자명을 명확하게 제시하지 않아 구분이 어려웠다. 우영과 우방근, 차즈기와 자소엽과 같이 동일한 약재를 다른 이름으로 특허를 낸 경우가 있어 특허 정보를 활용하는데 어려움을 겪을 수 있다. 특허 등록 시 약속된 학명을 사용하는 가이드라인의 개발이 필요하다. 둘째, 특허 출원은 서류를 작성하여 특허청에 특허를 신청하는 절차를 말하며, 특허 등록은 심사 결과 요건을 충족하여 독점적 보호를 허가하는 절차를 말한다. 본 연구는 특허로 출원된 천연물에 중점을 두었는데, 검토 과정에서 특허 출원과 특허 등록을 구분하지 않은 특허들이 있었다. 이를 해결하기 위해 특허 출원과 등록을 분명하게 구분할 수 있는 등록과정에 대한 가이드라인의 개발이 필요할 것이다. 넷째, 본 연구는 경구 투여 특허만 포함하였으므로 다양한 경로로 투여된 천연물 추출물에 대한 검토가 필요하다. 다섯째, 본 연구에서는 국내 특허는 지역적으로 동질성을 가지므로, 동질적인 국내특허만 포함하여 분석, 고찰하였다. 향후 우울증 관련 국외 특허에 대한 포괄적 조사, 분석 및 국내 특허와의 비교분석이 필요하다.

IV. 결론

1. 우울증 개선 천연물 추출물 특허는 2002년부터 2020년까지 거의 매년 출원되어 2020년(10건)에 가장 많이 출원되었다.
2. 특허는 대학교 산학협력단, 공공기관 연구원, 주식회사에서 출원하였고, 대학교 산학협력단(27건)이 가장 많이 출원하였다.
3. 특허 중 단일 약재 사용이 가장 많았고(45건), 다빈도 사용 약재는 감초(甘草), 자소엽(紫蘇葉), 대추(大棗), 범꼬리풀(拳參)이었다.
4. 추출 방법으로 알코올 추출(33건)이 가장 많이 사용되었다.
5. 사용된 한약재 약성은 평성(平性), 온성(溫性)이, 약미는 감미(甘味), 고미(苦味)가, 귀경은 폐(肺), 비(脾)가 많았다.

REFERENCES

- American Psychiatric Association. Diagnostic And statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Association;2013;160-168.
- National Center for Mental Health. National mental health survey 2021 Seoul: National Center for Mental Health; 2021 December.
- Cheon JS, Lee SS, Roh JR, Oh BH. Psychosocial factors associated with suicidal idea among Korean elderly. *J Korean Geriatr Psychiatry*. 2005;9:132-9.
- Ferguson JM. SSRI antidepressant medications: adverse effects and tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2014;3:22-7.
- Settle Jr EC. Antidepressant drugs: disturbing and potentially dangerous adverse effects. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59:25-30.
- Dubovicky M, Belovicova K, Csatoslova, K, Bogi E. Risks of using SSRI / SNRI antidepressants during pregnancy and lactation. *Interdiscip Toxicol*. 2017;10:30-4.
- Richards DA, Ekers D, McMillan D, Taylor RS, Byford S, Warren FC, et al. Cost and Outcome of Behavioural Activation versus Cognitive Behavioural Therapy for Depression (COBRA): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;388:871-80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31140-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31140-0)
- Woo JA, Nam YJ, Park YJ, Kwon YK. Review of recent clinical trials for depression in traditional chinese medicine-based on randomized controlled trials and systematic reviews. *J Physiol & Pathol Korean Med*. 2015;29; 458-66. <https://doi.org/10.15188/kjopp.2015.12.29.6.458>
- Haller H, Anheyer D, Cramer H, Dobos G. Complementary therapies for clinical depression: an overview of systematic reviews. *BJ Open*. 2019;9:e028527. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028527>
- Eom SK. A study on the problems and improvement proposals on legal definitions in respect of herbal medicinal preparations, crude drug preparations and new drugs from natural products. *JKMC*. 2014;27:181-98. <https://doi.org/10.14369/skmc.2014.27.4.181>
- Ng JY, Nazir Z, Nault H. Complementary and alternative medicine recommendations for depression: a systematic review and assessment of clinical practice guidelines. *BMC Complement Med Ther*. 2020 Oct 7;20:299. doi: 10.1186/s12906-020-03085-1. PMID: 33028320; PMCID: PMC7541317.
- Lin WF, Zhong MF, Zhou QH, Zhang YR, Wang H, Zhao ZH, Cheng BB, Ling CQ. Efficacy of complementary and integrative medicine on health-related quality of life in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2019 Jul 22;11:6663-6680. doi: 10.2147/CMAR.S195935. PMID: 31413628; PMCID: PMC6661376.
- Zhu YP, Woerdenbag HJ. Traditional Chinese herbal medicine. *Pharm World Sci*. 1995;17:103-12. <https://doi.org/10.1007/BF01872386>
- Wang Y, Shi YH, Xu Z, Fu H, Zeng H, Zheng GQ. Efficacy and safety of Chinese herbal medicine for depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2019 Oct;117:74-91. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.07.003. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31326751.
- Kim JY, Kim H, Lee JY, Jung JH, Yang C, Lee MY, et al. A prospective observational study of herbal medicines on depressive disorder. *Journal of Oriental Neuropsychiatry*. 2020 Jun 30;31:63-76. Available from: <https://doi.org/10.7231/JON.2020.31.2.063>
- An Y, Kim L, Yoo J. Clinical effects of Korean medical treatment on depressive disorder using depression and anxiety scales. *Journal of Oriental Neuropsychiatry [Internet]*. 2022 Sep 30;33:317-27. Available from: <https://doi.org/10.7231/JON.2022.33.3.317>
- Kim KB. The importance of patent trend and preceding technology search in R&D subject of state. *Korea electronics association*. 2006;26:35-6
- Jeonguk Committee of Herbal Pharmacology Department. *Herbal Pharmacology*. 2nd ed. Seoul:Younglimsa. 2007; 446-82
- Kim H, Lee HS, Lee EJ, Park JH, Kang WC, Jung IC. Reliability and validity evaluation of depression dialectics. *JON*. 2015;26:407-16. <https://dx.doi.org/10.7231/jon.2015.26.4.407>
- Hirschfeld RM. The comorbidity of major depression and anxiety disorders: recognition and management in primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001; 3:244. <https://doi.org/10.4088/pcc.v03n0609>
- The Textbook Compilation Committee of Neuropsychiatry of Korean Medical Schools in Nation. *The Neuropsychiatry of Oriental medicine*. Third edition. Seoul: Jipmoon-Dang. 2016;249.
- Kim KK, Lee SR, Jung IC. The anti-depressive effects of BanHaHuBakTang-kami (BHHBT) after chronic immobilization stress in C57BL/6 mice. *JON*. <https://doi.org/2014;25:191-202>. DOI:10.7231/jon.2014.25.2.191
- Shin Y, Lim HT, Hwang EY, Kim KN, Lee WK, Kim Y, et al. Effects of JSB, a Korean medicine, on behaviors and biological factors in a mouse model of depression induced by restraint stress. *JON*. 2021;32:25-37. <https://doi.org/10.7231/jon.2021.32.1.025>
- Lee JG, Kang SH, Kwon CY. Natural product-based products for sleep improvement: analysis of patent status in Korea. *Journal of Oriental Neuropsychiatry [Internet]*. 2022 Sep 30;33:287-99. Available from: <https://doi.org/10.7231/JON.2022.33.3.287>
- Woo WS. *Natural product chemistry research method (revision)*. Seoul National University Press. 2013.
- Franks F. Freeze-drying of bioproducts: putting principles into practice. *Eur J Pharm Biopharm*. 1998;45:221-9.

- [https://doi.org/10.1016/s0939-6411\(98\)00004-6](https://doi.org/10.1016/s0939-6411(98)00004-6).
27. Fan ZZ, Zhao WH, Guo J, Cheng RF, Zhao JY, Yang WD, et al. Antidepressant activities of flavonoids from *Glycyrrhiza uralensis* and its neurogenesis protective effect in rats. *Yao Xue Xue Bao*. 2012;47:1612-1617.
 28. Takeda H, Tsuji M, Matsumiya T, Kubo M. Identification of rosmarinic acid as a novel antidepressive substance in the leaves of *Perilla frutescens* Britton var. *acuta* Kudo (*Perillae Herba*). *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 2008;28:159-67.
 29. Jin Y, Cui R, Zhao L, Fan J, Li B. Mechanisms of *Panax ginseng* action as an antidepressant. *Cell Prolif*. 2019;52:e12696. <https://doi.org/10.1111/cpr.12696>
 30. Ren L, Zhang H, Tao W, Chen Y, Zou Z, Guo X, et al. The rapid and long-lasting antidepressant effects of iridoid fraction in *gardenia jasminoides* J.Ellis are dependent on activating PKA-CREB signaling pathway. *Front Pharmacol*. 2022;13:896628. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.896628>
 31. The co-textbook publishing committee of Korean oriental medicine school. *The herbal medicine*. Younglimsa; 2011.
 32. Sarris J. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: a systematic review. *PhytotherRes*. 2007;21:703-16. <https://doi.org/10.1002/ptr.2187>