명세서

발명의 명칭: 보툴리눔 독소의 동결건조제제

기술분야

[1] 본 발명은 동물 유래의 단백질 안정화제를 함유하지 않는 보툴리눔 독소의 동결건조제제에 관한 것이다.

배경기술

[2] 보툴리눔 독소는 혐기성 박테리아 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*)의 폴리펩티드 생성물로서, 신경세포에 특이적으로 작용하는 독성물질이다. 보툴리눔 독소는 본래 치사를 일으키는 독성 물질이지만, 최근에는 연축성 사경(cervical dystonia), 안검경련(blepharospasm), 다한증(hyperhidrosis), 사시(strabismus), 이완불능(achalasia), 신경성 방광(neurogenic bladder), 비뇨기 질환(urologic disease), 편두통(migraine) 등의 치료를 위해 사용되고 있다. 이러한 보툴리눔 독소를 약제학적 조성물로 사용하고 있는 예로는 현재 본 발명자들에 의하여 판매되고 있는 메디톡신(주)가 있다.

[3] 약리효과를 가지는 많은 단백질은 고체 표면에 접착하는 특성을 가지므로 용기에 주입되는 경우 단백질의 일부가 용기 내벽에 접착하여 활성성분의 손실을 가져온다. 또한 단백질은 쉽게 산화되거나 작은 단편으로 분해될 수 있으므로 이를 방지할 수 있는 물질로서 안정화제를 첨가할 필요가 있다.

[4] 현재 보툴리눔 톡신의 안정화제로 알부민(albumin), 젤라틴(gellatin)이 사용되고 있다. 알부민은 용기에 주입될 때 단백질의 흡착 또는 희석시 발생하는 단백질 변성을 감소시킴으로써 단백질 활성성분의 손실을 줄인다. 젤라틴은 콜라겐의 가수분해에 의해 획득되는 물질로서, 알부민을 대체하여 사용되기도 한다. 그러나, 알부민과 젤라틴은 동물 유래의 단백질이기 때문에 혈액 유래의 병원체 또는 잠재적인 감염의 위험성이 있다. 따라서, 동물로부터 유래하지 않으면서 보툴리눔 독소의 활성을 손실시키지 않는 안정화제가 요구된다.

[5] 이와 관련하여 본 발명자들은 한국공개특허공보 제2009-0005963호를 통하여 상온에서 장기간 안정성을 보이는 보툴리눔 독소, 메티오닌 및 폴리솔베이트 20을 포함하는 보툴리눔 독소의 약제학적 액상 조성물을 개시한 바 있다. 그러나, 상기 액상 조성물은 상온 이상의 고온에서 보툴리눔 독소의 안정성을 유지시키기에는 무리가 있었다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[6] 본 발명은 상온 이상의 고온에서의 보관 안정성이 장기간 지속되는 보툴리눔 독소의 동결건조제제를 제공하고자 한다.

과제 해결 수단

[7] 종래의 보툴리눔 독소 제제는 냉장 또는 상온에서의 보툴리눔 독소의 안정성을 유지시킬 수는 있었으나, 고온에서의 보툴리눔 독소의 활성을 장기간 유지시키기에는 문제가 있었다. 이에 본 발명자들은 보툴리눔 독소가 냉동, 냉장, 상온 및 고온을 포함하는 넓은 온도 범위에서도 활성을 장기간 유지하며, 저장 안정성이 우수한 보툴리눔 독소의 동결건조제제를 개발하였다.

[8] 따라서, 본 발명은 1) 보툴리눔 독소; 2) 폴리솔베이트; 3) 메티오닌; 및 4) 당, 당 알코올 및 이온 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 성분을 포함하는 약제학적 동결건조제제를 제공한다.

발명의 효과

[9] 본 발명에 따른 보툴리눔 독소의 동결건조제제는 보툴리눔 독소의 보관, 운반, 조작시 발생할 수 있는 고온 조건에서도 보툴리눔 독소의 활성이 유지될 뿐만 아니라 장기안정성이 매우 우수하다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[10] 본 발명에 따른 보툴리눔 독소의 동결건조제제는 기존의 액상 제제에 포함되던 1) 보툴리눔 독소; 2) 폴리솔베이트; 및 3) 메티오닌 외에 추가적 성분으로서 4) 당, 당 알코올 및 이온 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 한다.

[11] 상기 추가적 성분은 보툴리눔 독소가 동결건조제형으로 제제화될 때 보툴리눔 독소의 활성을 유지하면서 상온 이상의 고온에서도 안정화시켜 주는 역할을 한다. 1) 보툴리눔 독소; 2) 폴리솔베이트; 및 3) 메티오닌을 포함하는 조성물은 동결건조시 안정성이 떨어지며, 액상 제제로 제제화될 때에도 상온 이상의 고온에서의 안정성이 떨어지는 반면, 본 발명에 따른 보툴리눔 독소 동결건조제제는 상온 이상의 고온에서도 보툴리눔 독소의 활성이 유지될 뿐만 아니라 장기간의 보관 안정성 또한 우수하였다.

[12] 본 발명에 따른 동결건조제제에 포함되는 보툴리눔 독소는 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*)으로부터 유래한 것일 수 있다. 본 발명에 따른 동결건조제제에 포함되는 보툴리눔 독소는 공지의 방법을 통해 이들 균주로부터 분리정제하거나, 상업적으로 시판되고 있는 제품을 사용할 수 있다.

[13] 본 발명에 따른 동결건조제제에 포함되는 보툴리눔 독소는 보툴리눔 세로타입(Serotype) A, B, C, D, E, F, 및 G로 구성된 군에서 임의로 선택될 수 있다. 보툴리눔 독소는 면역학적인 구별법을 통하여 세로타입(Serotype) A, B, C, D, E, F, G로 구별된다. 모든 세로타입의 보툴리눔 독소는 신경근 접합부에서 신호전달물질인 아세틸콜린의 분비를 저해함으로써 신경마비효과를 발생하며, 각각의 세로타입에 따라 작용하는 동물 종 및 마비의 정도, 지속시간 등이 달라질 수 있는 것으로 알려져 있다.

[14] 한편, 클로스토리디움 보툴리눔 박테리아에 의해서 독소 단백질이 생산될 때 보툴리눔 독소 단백질은 보툴리눔 독소 단백질의 작용을 보조 및 보호하는

여러가지 헤마글루티닌(Hemagglutinin) 단백질 및 비헤마글루티닌 단백질과 다양한 복합체를 형성하여 생산된다. 본 발명에 따른 동결건조제제에 포함되는 보툴리눔 독소는 복합체화 단백질을 함유하는 형태와 함유하지 않는 형태를 모두 포함할 수 있다. 복합체화 단백질의 함유 여부에 따라 보툴리눔 독소의 활성이 영향을 받는 것은 아니다.

[15] 본 발명에 따른 보툴리늄 독소의 동결건조제제는 보툴리늄 독소의 안정화제의 하나로 폴리솔베이트(Polysorbate)는 비이온성 계면활성제로서 제약 또는 식품분야에서 유화제로 주로 사용되는 물질이다. 폴리솔베이트의 종류로는 옥시에틸렌 그룹의 전체수를 기준으로 폴리솔베이트 20, 40, 60, 80 또는 100이 있다. 본 발명에 따른 보툴리늄 독소의 동결건조제제에는 이중 어떠한 것을 사용하더라도 무방하다. 상기 폴리솔베이트는 보툴리눔 독소 100 유닛당 0.01 내지 2mg으로 포함될 수 있다. 상기 범위 내일 경우, 상온 이상의 고온에서도 보툴리눔 독소의 활성이 유지될 뿐만 아니라 장기간의 보관 안정성을 유지할 수 있다.

[16] 한편, 안정화제의 하나인 메티오닌은 보툴리눔 독소의 안정화제로서 알부민이나 젤라틴과 같은 동물성 단백질을 대신하여 사용된다. 상기 메티오닌은 보툴리눔 독소 100유닛당 0.01 내지 10mg으로 포함될 수 있다. 상기 범위 내일 경우, 상온 이상의 고온에서도 보툴리눔 독소의 활성이 유지될 뿐만 아니라 장기간의 보관 안정성을 유지할 수 있다.

[17] 본 발명에 따른 보툴리늄 독소의 동결건조제제는 기존의 액상 제제와는 달리, 메티오닌과 폴리솔베이트 외에 추가적 성분으로서 4) 당, 당 알코올 또는 이온 화합물을 적어도 하나 포함한다.

[18] 당(sugar)은 고분자(macromoleclue)의 변성(denaturation)을 보호하는 것으로 알려져 있다. 본 발명에 따른 동결건조제제에 사용될 수 있는 당으로는 이에 제한되는 것은 아니나, 트레할로스(trehalose), 수크로오스(sucrose), 말토오스(maltose), 프럭토오스(fluctose), 라피노오스(lapinose), 락토오스(lactose), 또는 글루코오스(glucose) 등이 있다. 상기 당은 보툴리눔 독소 100 유닛당 0.1 내지 50mg으로 포함될 수 있다. 상기 범위 내일 경우, 상온 이상의 고온에서도 보툴리눔 독소의 활성이 유지될 뿐만 아니라 장기간의 보관 안정성을 유지할 수 있다.

[19] 당 알코올(sugar alcohol)은 액상이나 동결건조 조건에서 고분자를 안정화시키고, 변성을 방지하는데 유용한 것으로 알려져 있다. 본 발명에 따른 동결건조제제에 사용될 수 있는 당 알코올로는 이에 제한되는 것은 아니나, 사이클로덱스트린(cylodextrin), 만니톨(mannitol), 소르비톨(sorbitol), 글리세롤(glycerol), 자일리톨(xylitol) 또는 이노시톨(inositol) 등이 있다. 상기 당 알코올은 보툴리눔 독소 100 유닛당 0.1 내지 50mg으로 포함될 수 있다. 상기 범위 내일 경우, 상온 이상의 고온에서도 보툴리눔 독소의 활성이 유지될 뿐만 아니라 장기간의 보관 안정성을 유지할 수 있다.

[20] 한편, 이온 화합물(ionic compound)은 염(salt) 또는 완충액(buffer) 등을 의미한다. 이온 화합물은 특이적 또는 비특이적 결합을 통하여 고분자와 작용한다. 염은 열안정성을 증가시킬 수 있고, 용해도를 증가시키고 응집의 정도를 줄인다. 그러나, 고농도의 염에서는 단백질의 변성화 경향이 보이기 때문에 주의가 필요하다. 이온 화합물은 이에 제한되는 것은 아니나, 염화나트륨(sodium chloride), 인산나트륨(sodium phosphate), 인산암모늄(ammonium phosphate), 황산마그네슘(magnesium sulfate), 아세트산나트륨(sodium acetate), 젖산나트륨(sodium lactate), 숙신산나트륨(sodium succinate), 프로피온산나트륨(sodium propionate) 또는 인산칼륨(potassium phosphate) 등을 포함한다. 상기 이온 화합물은 보툴리눔 독소 100유닛당 0.1 내지 10mg으로 포함될 수 있다. 상기 범위 내일 경우, 상온 이상의 고온에서도 보툴리눔 독소의 활성이 유지될 뿐만 아니라 장기간의 보관 안정성을 유지할 수 있다.

[21] 본 발명에 따른 보툴리눔 독소의 동결건조제제는 이에 제한되는 것은 아니나, 특정 배지에서 배양된 클로스트리디움 보툴리눔의 배양물로부터 제조한다. 배양물 용액으로부터 일련의 산 침전을 통하여 보툴리눔 독소 복합체를 활성 고분자량 독소 단백질 및 관련 적혈구응집소 단백질로 구성되는 결정형 복합체로 정제한다. 결정형 복합체를 염수 및 안정화제를 포함하는 용액에 용해하고 동결건조(freeze drying)하는 과정을 거쳐 보툴리눔 독소의 동결건조제제가 제조된다.

발명의 실시를 위한 형태

[22] 본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 상세하게 후술되어 있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 것이며, 단지 본 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하고, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다.

[23]

[24] <실시예 1> 보툴리눔 독소 동결건조제제의 제조

[25] 본 발명의 보툴리눔 독소 동결건조제제는 보툴리눔 독소, 메티오닌 및 폴리솔베이트와, 당 또는 당 알코올 및/또는 이온화합물을 포함하는 멸균된 조제액을 동결건조하여 준비하였다.

[26]

[27] (보툴리눔 독소 안정성 시험)

[28] 보툴리눔 독소의 안정성은 일정 보관기간 후 활성의 지속으로 판단하고, 보툴리눔 독소의 활성의 지속은 마우스 LD_{50} 또는 마우스 치사율로 측정하였다.

상기 동결건조제제 제형을 40°C, 상대습도 70%에서 30일 동안 보관하고 이를 생리식용수로 용해 후 2.5 LD_{50} IU에 해당하는 보툴리눔 독소를 마우스 3마리의 복강에 주사하여 2마리 이상이 치사에 이를 경우 이를 안정성이 지속되는 것으로 판단하였으며, 이를 아래의 표에서는 사망률로 표현하였다. 마우스의 사망률이 50% 이상이면 보툴리눔 독소의 활성이 유지되는 것으로 평가될 수 있다.

[29]

[30] (역가측정법)

[31] 역가측정법은 다음과 같이 실시한다. 검체 2 바이알에 생리식염수 2.8 mL을 각각 가하여 녹였다. 여기서 4.4 mL을 취하여 생리식염수 1.45 mL에 넣은 액을 검액 1로 하였다. 검액 1의 4.4 mL을 생리식염수 1.45 mL에 넣은 액을 검액 2로 하였다. 동일한 방법으로 8회 더 희석하여, 각각을 검액으로 하였다. 검액 3부터 검액 6까지의 검액을 무게가 17~22g의 마우스 (CD1, 암컷)에 검액마다 10마리의 복강에 마리당 0.1 mL씩 주사한 다음 3일 후 치사율을 측정하여 Probit법으로 통계 처리하여 마우스 LD_{50}을 구하여 역가를 구하였다.

[32]

[33] <실시예 2> 보툴리눔 독소의 안정화제의 선별

[34] (1) 메티오닌과 폴리솔베이트 조합의 선별

[35] 종래 알려진 보툴리눔 독소의 안정화제의 구성성분인 인간혈청알부민, 폴리솔베이트의 조합에서 인간혈청알부민을 대체할 수 있는 안정화제를 선별하였다.

[36] 표 1

[Table 1]

액상 제제의 조성			30일 보관 후 사망률(%)
폴리솔베이트 20(mg/mL)	보툴리눔 독소(unit/mL)	안정화제(농도)	
2	100	-	0
		HSA (5mg/mL)	100
		L-메티오닌 (20mM)	100
		L-아르기닌 (50mM)	0
		히스티딘 (10mM)	0
		만니톨 (50mg/mL)	0
		소르비톨 (50mg/mL)	0
		수크로오스 (50mg/mL)	0
		락토오스 (50mg/mL)	0

[37]

[38] 상기의 결과로부터 메티오닌과 폴리솔베이트 20의 조합은 HSA와 폴리솔베이트 20의 조합을 대체할 수 있는 안정제로 평가되었다.

[39] 다음으로, 보툴리눔 독소의 안정화제로 선별된 메티오닌과 폴리솔베이트 20의 조합에서 메티오닌 및 폴리솔베이트 20의 다양한 농도 변화에 따른 보툴리눔 독소의 안정성 실험을 하였다.

[40] 표 2에 30일 보관 시 메티오닌 및 폴리솔베이트 20의 다양한 농도 조건에서의 보툴리눔 독소의 안정성 실험 결과(사망률(%))를 나타내었고, 표 3에 60일 보관 시 메티오닌 및 폴리솔베이트 20의 다양한 농도 조건에서의 보툴리눔 독소의 안정성 실험 결과(사망률(%))를 나타내었다. 상기 실험의 보툴리눔 독소 액상 조성물에서 보툴리눔 독소의 농도는 100 유닛/mL이었다.

[41] 표 2

[Table 2]

농도		메티오닌(mM)						
		1	5	10	25	50	75	100
폴리솔베이트 20 (mg/mL)	0.1	100	100	80	100	100	100	100
	0.5	100	100	80	100	100	100	100
	2.5	100	100	100	100	100	100	100
	10	100	100	100	100	100	100	100
	20	100	100	100	100	100	100	100
	25	80	100	100	80	80	100	100

[42] 표 3

[Table 3]

농도		메티오닌(mM)						
		1	5	10	25	50	75	100
폴리솔베이트 20 (mg/mL)	0.1	100	100	80	100	100	80	100
	0.5	100	100	80	100	100	100	100
	2.5	100	100	100	80	100	100	100
	10	0	40	0	100	100	100	40
	20	0	80	80	100	-	100	60
	25	0	0	0	0	80	-	0

[43]

[44] 표 2 및 3의 결과를 이용하여 통계분석을 수행한 결과, 25~75 mM의 메티오닌과 0.1~2.5 mg/mL의 폴리솔베이트 20의 조합이 보툴리눔 독소를 가장 안정화시키는 것으로 추정되었다.

[45]

[46] (2) 추가성분의 선별

[47] 표 2 및 3을 통해 선별된 메티오닌과 폴리솔베이트 20을 동결건조제제로 사용할 경우, 메티오닌 함량의 범위는 0.01~10mg, 폴리솔베이트 20의 함량의 범위는 0.01~1mg으로 계산되었다. 그러나, 이 조합의 안정화제를 동결건조제제로 사용할 경우 30일 보관 후 안정성이 지속되지 못했고, 따라서 안정성을 유지할 수 있는 추가적인 안정화제를 표 4와 같이 선별하였다. 이때, 보툴리눔 독소 100 유닛, 메티오닌 3mg, 폴리솔베이트20 2mg를 사용하였다.

[48] 표 4

[Table 4]

동결건조제제의 조성						30일 보관 후 사망률(%)
보툴리눔 독소 +메티오닌 +폴리솔베이트 20	추가 안정화제					
	염화나트륨	인산나트륨	수크로오스	만니톨	소르비톨	
	-	-	-	-	-	0
	0.9mg	-	-	-	-	100
	-	10mM	-	-	-	100
	-	-	0.3mg	-	-	100
	-	-	-	40mg	-	100
	0.9mg	-	-	40mg	-	100
	-	10mM	-	40mg	-	100
	-	10mM	50mg	-	-	100
	0.9mg	-	50mg	-	-	100
	-	10mM	50mg	-	40mg	100

[49]

[50] 표 4에 나타난 바와 같이, 메티오닌과 폴리솔베이트 만을 안정화제로서 포함한 동결건조제제에서는 보툴리눔 독소의 안정화 효과가 지속되지 않지만 메티오닌과 폴리솔베이트에 추가로 당, 당 알코올 및 이온 화합물 중 적어도 하나를 첨가할 경우 안정화 효과가 유지됨을 확인할 수 있었다.

[51] 다음으로, 메티오닌, 폴리솔베이트 조합에 추가로 첨가되는 당 또는 당 알코올, 이온 화합물의 종류와 적정 함량에 대하여 실험하였다. 이때, 보툴리눔 독소 100 유닛, 메티오닌 2mg, 폴리솔베이트20 0.2mg를 사용하였다.

[52] 표 5

[Table 5]

동결건조제제의 조성				30일 보관후 사망률(%)
보툴리눔 독소 +메티오닌 +폴리솔베이트 20	추가 안정화제		함량	
	수크로오스		0.3mg	100
			2.0mg	100
			4.0mg	100
			50mg	100
	트레할로스		0.3mg	100
			2.0mg	100
	소르비톨		40mg	100
	만니톨		40mg	100
	염화나트륨		0.06mg	0
			0.1mg	100
			0.3mg	100
			0.6mg	100
			0.9mg	100
			1.2mg	100
			10mg	100
	인산나트륨	무수인산일수소나트륨	0.05mg	100
		인산이수소나트륨이수화물	0.101mg	

[53]

[54] 표 5에 나타난 바와 같이, 메티오닌과 폴리솔베이트의 조합에 0.1~50mg의 수크로오스, 0.1~10mg의 염화나트륨을 첨가하였을 때 안정화 효과가 유지됨을 확인할 수 있었다. 추가적인 안정화제의 함량이 이 범위 이하일 경우 안정화 효과가 없고, 이 범위 이상일 경우 동결건조제제로서 안정한 형태를 갖추지 못하게 된다.

[55] 다음으로, 동결건조제제의 고온에서의 장기안정성 실험을 역가측정법으로 실시하였다. 이때, 보툴리눔 독소+메티오닌+폴리솔베이트20+인산나트륨+수크로오스 조합의 동결건조제제의 경우, 보툴리눔 독소 100 유닛, 메티오닌 0.8mg, 폴리솔베이트20 0.02mg, 인산나트륨(무수인산일수소나트륨 0.05mg+ 인산이수소나트륨이수화물0.101mg), 수크로오스 4mg을 사용하였고, 보툴리눔

독소+메티오닌+폴리솔베이트20+염화나트륨+수크로오스 조합의 동결건조제제의 경우에는 보툴리눔 독소 100 유닛, 메티오닌 0.2mg, 폴리솔베이트20 0.02mg, 염화나트륨 2mg, 수크로오스 4mg을 사용하였다. 대조군으로 사용된, 인간혈청알부민 함유 동결건조제제의 경우에는 인간혈청알부민 0.5mg, 염화나트륨 0.9mg 사용하였다.

[56] 표 6

[Table 6]

동결건조제제의 조성	역가(unit)					
	0주역가	2주 역가	4주 역가	8주 역가	12주 역가	24주 역가
보툴리눔 독소+인간혈청알부민+염화나트륨	-	0	0	-	-	-
보툴리눔 독소+메티오닌+폴리솔베이트20+인산나트륨(염화나트륨)+수크로오스	109(120)	100(95)	80(95)	100(120)	95	103

[57]

[58] 표 6에 나타난 바와 같이, 보툴리눔 독소, 메티오닌, 폴리솔베이트, 인산나트륨 또는 염화나트륨 및 수크로오스 조합의 동결건조제제에서 안정화 효과가 6개월 정도 유지됨을 확인할 수 있었다.

산업상 이용가능성

[59] 본 발명은 연축성 사경(cervical dystonia), 안검경련(blepharospasm), 다한증(hyperhidrosis), 사시(strabismus), 이완불능(achalasia), 신경성 방광(neurogenic bladder), 비뇨기 질환(urologic disease), 편두통(migraine) 등의 치료제로 사용할 수 있다.

청구범위

[청구항 1] 보툴리눔 독소, 폴리솔베이트 및 메티오닌; 및
당, 당 알코올 및 이온 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 성분을 포함하는 약제학적 동결건조제제.

[청구항 2] 제1항에 있어서,
보툴리눔 독소는 보툴리눔 세로타입(serotype) A, B, C, D, E, F 및 G로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 약제학적 동결건조제제.

[청구항 3] 제1항에 있어서,
보툴리눔 독소는 복합체화 단백질을 함유하지 않는 형태 또는 복합체와 단백질을 함유하는 복합체 형태인 약제학적 동결건조제제.

[청구항 4] 제1항에 있어서,
폴리솔베이트는 폴리솔베이트 20, 40, 60, 80 또는 100 중 어느 하나인 약제학적 동결건조제제.

[청구항 5] 제1항에 있어서,
폴리솔베이트는 보툴리눔 독소 100 유닛당 0.01 내지 2mg으로 포함되는 약제학적 동결건조제제.

[청구항 6] 제1항에 있어서,
메티오닌은 보툴리눔 독소 100 유닛당 0.01 내지 10mg으로 포함되는 약제학적 동결건조제제.

[청구항 7] 제1항에 있어서,
당은 트레할로스(trehalose), 수크로오스(sucrose), 말토오스(maltose), 프럭토오스(fluctose), 라피노오스(lapinose), 락토오스(lactose) 및 글루코오스(glucose)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 약제학적 동결건조제제.

[청구항 8] 제1항에 있어서,
당은 보툴리눔 독소 100 유닛당 0.1 내지 50mg으로 포함되는 약제학적 동결건조제제.

[청구항 9] 제1항에 있어서,
당 알코올은 사이클로덱스트린(cylodextrin), 만니톨(mannitol), 소르비톨(sorbitol), 글리세롤(glycerol), 자일리톨(xylitol) 및 이노시톨(inositol)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 약제학적 동결건조제제.

[청구항 10] 제1항에 있어서,
당 알코올은 보툴리눔 독소 100 유닛당 0.1 내지 50mg으로 포함되는 약제학적 동결건조제제.

[청구항 11] 제1항에 있어서,

이온 화합물은 염화나트륨(sodium chloride), 인산나트륨(sodium phosphate), 인산암모늄(ammonium phosphate), 황산마그네슘(magnesium sulfate), 아세트산나트륨(sodium acetate), 젖산나트륨(sodium lactate), 숙신산나트륨(sodium succinate), 프로피온산나트륨(sodium propionate) 및 인산칼륨(potassium phosphate)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 약제학적 동결건조제제.

[청구항 12] 제1항에 있어서,
이온 화합물은 보툴리눔 독소 100 유닛당 0.1 내지 10mg으로 포함되는 약제학적 동결건조제제.