



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК  
*A61K 9/107* (2006.01)  
*A61K 31/711* (2006.01)  
*A61K 47/02* (2006.01)  
*A61K 47/06* (2006.01)  
*A61K 47/44* (2006.01)  
*A61P 43/00* (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012137904/15, 11.02.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
11.02.2011

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 11.02.2011

(43) Дата публикации заявки: 20.03.2014 Бюл. № 8

(45) Опубликовано: 10.12.2015 Бюл. № 34

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: DE 10238298 A1, 04.03.2004. RU  
2249458 C2, 10.04.2005. RU 2318829 C2,  
10.03.2008.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 10.09.2012

Адрес для переписки:

191002, Санкт-Петербург, а/я 5, ООО "Ляпунов  
и партнеры"

(72) Автор(ы):

**ШМИДТС Томас (DE),  
ГАРН Хольгер (DE),  
РУНКЕЛЬ Франк (DE)**

(73) Патентообладатель(и):

**ШТЕРНА БИОЛОГИКАЛС ГМБХ энд  
КО. КГ (DE)**(54) ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ПРИГОДНАЯ ДЛЯ  
ОЛИГОНУКЛЕОТИДОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к дерматологии и может быть использовано для местного лечения воспаления. Фармацевтическая композиция в форме эмульсии вода-в-масле-в-воде или эмульсии вода-в-масле с дисперсной, внутренней, непрерывной водной фазой для местного применения содержит: липофильный эмульгатор, загуститель, насыщенный углеводород, неорганическую и/или органическую добавку и

антисмысловой олигонуклеотид, представляющий собой ДНКзим, при этом дисперсная, внутренняя, непрерывная водная фаза содержит указанные антисмысловые олигонуклеотиды. Использование изобретения позволяет повысить стабильность олигонуклеотидов в композиции, защитить их от ферментативного расщепления, улучшить всасывание. 8 з.п. ф-лы, 4 ил., 2 пр.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*A61K 9/107* (2006.01)*A61K 31/711* (2006.01)*A61K 47/02* (2006.01)*A61K 47/06* (2006.01)*A61K 47/44* (2006.01)*A61P 43/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2012137904/15, 11.02.2011**(24) Effective date for property rights:  
**11.02.2011**

Priority:

(22) Date of filing: **11.02.2011**(43) Application published: **20.03.2014** Bull. № 8(45) Date of publication: **10.12.2015** Bull. № 34(85) Commencement of national phase: **10.09.2012**

Mail address:

**191002, Sankt-Peterburg, a/ja 5, OOO "Ljapunov i partnery"**

(72) Inventor(s):

**ShMIDTS Tomas (DE),****GARN Khol'ger (DE),****RUNKEL' Frank (DE)**

(73) Proprietor(s):

**ShTERNA BIOLOGIKALS GMBKh ehnd KO.****KG (DE)**(54) **DERMATOLOGICAL PHARMACEUTICAL COMPOSITION, SUITABLE FOR OLIGONUCLEOTIDES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to dermatology and can be used for the local treatment of inflammation.

A pharmaceutical composition in the form of a water-in-oil-in-water emulsion or a water-in-oil emulsion with a disperse, internal, continuous water phase for local application contains: a lipophilic emulsifier, a thickening agent, saturated hydrocarbon, an inorganic and/or organic additive and antisense oligonucleotide,

representing DNAzyme, with the dispersive, internal, continuous water phase containing the said antisense oligonucleotides.

EFFECT: invention makes it possible to increase the stability of oligonucleotides in the composition, protect them from fermentative cleavage, and improve absorption.

9 cl, 4 dwg, 2 ex

Настоящее изобретение относится к косметической и/или дерматологической и/или фармацевтической композиции для местного применения и нанесения олигонуклеотидов в качестве средства для лечения заболеваний. В частности, изобретение относится к эмульсиям с дисперсной, внутренней, непрерывной водной фазой с олигонуклеотидами, как средством против воспалительных заболеваний для местного применения.

Предшествующий уровень техники

Олигонуклеотиды представляют собой соединения, образованные небольшим количеством нуклеотидов (ДНК- или РНК-элементы), нуклеотидная последовательность которых состоит, в целом, из, приблизительно 10-100 нуклеотидов. Олигонуклеотидами являются, например, праймеры, которые добавляются в состав полимеразной цепной реакции (PCR); известны антисмысловые олигонуклеотиды, базовая последовательность которых комплиментарна клеточным, вирусным или синтетическим РНК или ДНК, и которые могут соединяться с помощью спаривания оснований Уотсона-Крика. Часто такие молекулы направлены против функциональных мРНК. Путем специфического связывания с мРНК с помощью блокирования трансляции в конечном итоге предотвращается образование соответствующих белков, которые кодируются этой мРНК.

Антисмысловые молекулы могут принадлежать к различным молекулярным классам, к которым относятся антисмысловая ДНК (асДНК), „малая ингибирующая" РНК (миРНК), Рибозим и ДНКзим. Две последние группы молекул отличаются некой внутренней каталитической активностью, которая в том числе может привести к непосредственному разрыву связанной РНК-мишени.

Примером, не ограничивающим объем формулы изобретения, ДНКзима является ДНКзим, названный DE 10346487.5, применяющийся для приготовления средства против воспалительных заболеваний.

Общеизвестно, что олигонуклеотиды очень чувствительны к природным или рекомбинантным нуклеазам. Нуклеазы представляют собой группу ферментов, которые есть везде и, чаще всего действуют как гидролазы эфирных связей, и катализируют разрушение и деградацию олигонуклеотидов. Специалистам в данной области техники нуклеазы известны как ДНКазы или РНКазы.

Чувствительность против нуклеаз является проблемой при использовании олигонуклеотидов в медицинских целях. По сравнению с классическими лекарственными средствами олигонуклеотиды могут быть разрушены ДНКазами и РНКазами быстро, что приводит к короткому периоду распада и, следовательно, к пониженной биодоступности для клеток-мишеней.

Чтобы олигонуклеотиды были пригодными для медицинских (в частности терапевтических) целей, их необходимо эффективно защитить от нуклеаз. Для этого во всем мире предпринимают различные технические подходы и усилия, например, изменяют структуру олигонуклеотидов посредством химической модификаций для усиления стабильности или разрабатывали систему переноса лекарственного средства, принадлежащую к так называемой системе доставки лекарственных средств, например, липосомы, наночастицы, вирусный капсид Хэлла и протаминовая олигонуклеотидная частица. Многие указанные системы доставки лекарственных средств имеют недостатки, например, они не защищают достаточно эффективно против расщепления нуклеазами, проявляют плохое всасывание ткани-мишени и клеток-мишеней, или содержат токсические или мешающие компоненты, которые ухудшают эффективность олигонуклеотидов. В частности для местного нанесения в настоящее время не имеется пригодных лекарственных средств с олигонуклеотидами, как, например, ДНКзим, и

которые можно применять против воспалительных заболеваний, и которые бы обладали достаточной возможностью защитить против бактерий, грибов и нуклеаз. Успешному применению олигонуклеотидов в дерматологии препятствовала до настоящего момента, в том числе, эта отсутствующая возможность защиты.

5      Задача настоящего изобретения

Задачей настоящего изобретения является устранение недостатков предшествующего уровня техники и получение композиции для местного применения с олигонуклеотидами.

        Описание изобретения

10      Задачу согласно изобретению решают с помощью объекта формулы изобретения, в частности, с помощью эмульсии с дисперсной, внутренней, непрерывной водной фазой.

        Неожиданно была обнаружена стабильная эффективная композиция в форме эмульсии с дисперсной, внутренней, непрерывной водной фазой, в которой олигонуклеотиды остаются стабильными, эффективно защищенными от ферментативного разрушения нуклеазами, а также обеспечивающая хорошее всасывание в тканях-мишенях.

1. Описание композиции

        Композицию по настоящему изобретению в форме эмульсии с дисперсной, внутренней, непрерывной водной фазой готовят путем смешивания галеновой формы эмульсии вода-в-масле-в-воде, так называемой W-O-W-эмульсии, или эмульсии вода-в-масле, так называемой W-O-эмульсий, с добавлением ионов магния и натрия. Неожиданно было показано, что добавление ионов магния или натрия в композицию оказывает благоприятное действие на олигонуклеотиды, это улучшает стабильность олигонуклеотидов, оказывая защиту от ферментативного расщепления, и поэтому делает возможным лучшее всасывание в клетках-мишенях, например, клетках кожи, клетках легких и эпителиальных клетках кишечника, слизистой оболочке, клетках эпителия носа и клетках полости глотки.

        Вещества, из которых состоит композиция по настоящему изобретению

        Композиция по настоящему изобретению содержит по меньшей мере один липофильный эмульгатор, по меньшей мере один загуститель, по меньшей мере один окклюзирующий компонент, по меньшей мере одну неорганическую и/или органическую добавку, воду и по меньшей мере один олигонуклеотид.

        В другом воплощении композиция по настоящему изобретению содержит дополнительно по меньшей мере один гидрофильный эмульгатор и/или по меньшей мере один амфифильный компонент.

35      В другом воплощении композиция по настоящему изобретению содержит дополнительно по меньшей мере один фактор удерживания влаги.

        В другом воплощении композиция по настоящему изобретению содержит дополнительно по меньшей мере один консервант.

40      В другом воплощении композиция по настоящему изобретению содержит дополнительно по меньшей мере одно естественное или синтетическое масло или воск.

        По меньшей мере один липофильный эмульгатор выбирают из группы сорбитановых эфиров жирных кислот, производных глицерина (например, Spans, также глицерин стеарат, глицериндиолеат, глицеринмоноолеат).

        По меньшей мере один загуститель выбирают из группы эфиров жирных кислот (например, цетилпальмитат, миристилмирилат) полиэтиленгликоль, белый воск, микрокристаллический воск, ланолин и его спирты, гидрогенированной касторовое масло, карбомер (например, сетчатые полимеры акриловой кислоты) или целлюлоза и ее производные.

По меньшей мере, один окклюзионный компонент выбирают из группы насыщенных углеводородов, таких как, например, парафин или полисилоксан, таких как силиконовое масло. По меньшей мере одна неорганическая и/или органическая добавка представляет собой соль или ионную жидкость, которая содержит долю катионов Na, Mg, K, Li, Ca, Fe, Cu, Ag или комбинацию этих элементов (например, смесь NaCl, MgSO<sub>4</sub>) или комбинацию элементов с органическими катионами (например, смесь из Mg(N(SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, Mg(OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> в ионной жидкости, такой как, например, 1-этил-3-метилимидазолхлорид, 1-бутил-3-метилимидазолтетрафторборат, 1-этил-3-метилимидазолсульфат, 1-этил-3-метилимидазолтрифторметансульфонат, 1-этил-3-метилимидазолдицианамид или 1-этил-1-метилпирролидин-бис(трифторметилсульфонил)амид).

По меньшей мере один гидрофильный эмульгатор выбирают из группы полисорбатов или этоксилированных полиэтиленгликолей (таких как, например, твины, стеараты, лаураты, цетеараты) или этоксилированных простых или сложных эфиров.

По меньшей мере один амфифильный компонент выбирают из группы фосфолипидов, преимущественно лецитин или его производные.

По меньшей мере один фактор удерживания влаги выбирают из группы глицерина, полиоля, осмолита;

По меньшей мере одно масло выбирают из группы соответствующих жирных кислот (например, децилолеат), восков (например, воск жожоба) или частично этерифицированных глицеридов (например, триглицериды с цепочками средней длины) или натуральных масел, таких как соевое, арахисовое, масло авокадо, оливковое, касторовое масло, а так же ореховое или масло из семян.

По меньшей мере одним консервантом является, например, парабен. По меньшей мере один олигонуклеотид выбирают из группы праймеров, аптамеров, антисмысловых олигонуклеотидов, таких как, например, ДНКзим, миРНК, асДНК или рибозим. Не ограничивая формулу изобретения в полном объеме, в качестве ДНКзима применяют ДНКзим, описанный в DE 10346487.5, который направлен против мРНК белков GATA-3 и T-bet, и его часто применяют для приготовления средства против воспалительных заболеваний. Например, применяют следующие ДНКзимы (каждый по отдельности или в комбинации с другими):

Название ДНКзима против GATA-3 последовательности мРНК:

35

40

45

hgd1 5'-TCGGTCAGAggctagctacaacgaTGC GTTGCT-3'  
hgd2 5'-GGCGTACGAggctagctacaacgaCTGCTCGGT-3'  
hgd3 5'-GGCGGCGTAggctagctacaacgaGACCTGCTC-3'  
5 hgd4 5'-CTCGGGTCAggctagctacaacgaCTGGGTAGC-3'  
hgd5 5'-TCCTCTGCAggctagctacaacgaCGGGGTCCT-3'  
hgd6 5'-ACTCTGCAAggctagctacaacgaTCTGCGAGC-3'  
10 hgd7 5'-GGGCGACGAggctagctacaacgaTCTGCAATT-3'  
hgd8 5'-AAGGGGCGAggctagctacaacgaGACTCTGCA-3'  
hgd9 5'-AAAACGGGAggctagctacaacgaCAGGTTGTA-3'  
hgd10 5'-AGAATAAAAaggctagctacaacgaGGGACCAGG-3'  
15 hgd11 5'-ATGGCAGAAggctagctacaacgaAAAACGGGA-3'  
hgd12 5'-AACTGGGTAggctagctacaacgaGGCAGAATA-3'  
hgd13 5'-ATCCAAAAAggctagctacaacgaTGGGTATGG-3'  
20 hgd14 5'-AGGGGAAGAggctagctacaacgaAAAAATCCA-3'  
hgd15 5'-TTTTAAAAAggctagctacaacgaTATCTTGGA-3'  
hgd16 5'-GTGGGGGGAggctagctacaacgaGGGAAGGCT-3'  
hgd17 5'-GTTGAATGAggctagctacaacgaTTGCTTTTCG-3'  
25 hgd18 5'-GTCGTTGAaggctagctacaacgaGATTTGCTT-3'  
hgd19 5'-GGCCCGGAAggctagctacaacgaCCGCGCGCG-3'  
hgd20 5'-TCACCTCCAaggctagctacaacgaGGCCTCGGC-3'

30

35

40

45

hgd21 5'-CCGCCGTCaggctagctacaacgaCTCCATGGC-3'  
hgd22 5'-GGTGGCTCaggctagctacaacgaCCAGCGCGG-3'  
5 hgd23 5'-CGTTGAGCaggctagctacaacgaGGCGGGGTG-3'  
hgd24 5'-CCGCGTCCaggctagctacaacgaGTAGGAGTG-3'  
hgd2 5 5'-CAGCGGGTAggctagctacaacgaTGCGCCGCG-3'  
hgd26 5'-GCACATCCaggctagctacaacgaCTCCTCCGG-3'  
10 hgd27 5'-AAAAGCACaggctagctacaacgaCCACCTCCT-3 '  
hgd28 5'-TAAAAGCaggctagctacaacgaATCCACCTC-3'  
hgd29 5'-GACCGTCGaggctagctacaacgaGTTAAAAG-3'  
15 hgd30 5'-TTGCCTTGaggctagctacaacgaCGTCGATGT-3'  
hgd31 5'-AGGGCGGGaggctagctacaacgaGTGGTTGCC-3'  
hgd32 5'-TGGCCCTGaggctagctacaacgaCGAGTTTCC-3'  
hgd33 5'-ACCTCTGCAggctagctacaacgaCGTGGCCCT-3'  
20 hgd34 5'-CGGAGGGTAggctagctacaacgaCTCTGCACC-3'  
hgd35 5'-GGCGGCACaggctagctacaacgaCTGGCTCCC-3'  
hgd36 5'-CGGGCGGCAggctagctacaacgaACCTGGCTC-3'  
hgd37 5'-AGGGATCCaggctagctacaacgaGAAGCAGAG-3'  
25 hgd38 5'-GGGTAGGGaggctagctacaacgaCCATGAAGC-3'  
hgd39 5'-GGGCTGAGaggctagctacaacgaTCCAGGGGG-3'  
hgd40 5'-GTGGATGGaggctagctacaacgaGTCTTGGAG-3'  
30 hgd41 5'-CGTGGTGGaggctagctacaacgaGGACGTCTT-3'  
hgd42 5'-GGGGGTAGaggctagctacaacgaGGAGAGGGG-3'  
hgd43 5'-GGAGGAGGaggctagctacaacgaGAGGCCGGG-3'  
hgd44 5'-GCCCCCGaggctagctacaacgaAAGGAGGAG-3'  
35 hgd45 5'-CCGGGGAGaggctagctacaacgaGTCCTTCGG-3'  
hgd46 5'-GGACAGCGaggctagctacaacgaGGGTCCGGG-3'  
hgd47 5'-TGGGGTGGaggctagctacaacgaAGCGATGGG-3'  
40 hgd48 5'-CTTGAGGCAggctagetacaacgaTCTTTCTCG-3'  
hgd49 5'-CACCTGGTAggctagctacaacgaTTGAGGCAC-3'  
hgd50 5'-GCAGGGGCaggctagctacaacgaCTGGTACTT-3'  
hgd51 5'-CCAGCTTCaggctagctacaacgaGCTGTCTGGG-3'  
45 hgd52 5'-GTGGGACGaggctagctacaacgaTCCAGCTTC-3'  
hgd53 5'-GGAGTGGGaggctagctacaacgaGACTCCAGC-3'

hgd54 5'-ATGCTGCCAggctagctacaacgaGGGAGTGGG-3'  
 hgd55 5'-GGGCGGTCAggctagctacaacgaGCTGCCACG-3'  
 5 hgd56 5'-GAGGCTCCAggctagctacaacgaCCAGGGCGG-3'  
 hgd57 5'-GTGGGTCGAggctagctacaacgaGAGGAGGCT-3'  
 hgd58 5'-AGGTGGTGAaggctagctacaacgaGGGGTGGTG-3'  
 hgd59 5'-ACTCGGGCAggctagctacaacgaGTAGGGCGG-3'  
 10 hgd60 5'-GGAGCTGTAggctagctacaacgaTCGGGCACG-3'  
 hgd61 5'-GGACTTGCaggctagctacaacgaCCGAAGCCG-3'  
 hgd62 5'-GGGCCTGGAggctagctacaacgaTTGCATCCG-3'  
 15 hgd63 5'-TGTGCTGGAggctagctacaacgaCGGGCCTTG-3'  
 hgd64 5'-GTTACACAggctagctacaacgaTCCCTGCCT-3'  
 hgd65 5'-CAGTTCACAggctagctacaacgaACTCCCTGC-3'  
 hgd66 5'-CACAGTTCaggctagctacaacgaACACTCCCT-3'  
 20 hgd67 5'-GTTGCCCCAggctagctacaacgaAGTTCACAC-3'  
 hgd68 5'-TCGCCGCCAggctagctacaacgaAGTGGGGTC-3'  
 hgd69 5'-CCCGTGCCAggctagctacaacgaCTCGCCGCC-3'  
 25 hgd70 5'-GGCGTTGCAggctagctacaacgaAGGTAGTGT-3'  
 Название ДНКзима против T-bet последовательности МРНК:  
 td1 5'-TGGCTTCTAggctagctacaacgaGCCCTCGTC-3'  
 td2 5'-GGGCTCTGAggctagctacaacgaGCCTGGCTT-3'  
 30 td3 5'-GGGACCCCAggctagctacaacgaCGGAGCCCG-3'  
 td4 5'-GGTGGGGGAggctagctacaacgaCCCACCGGA-3'  
 td5 5'-GGCGGGGGAggctagctacaacgaCCGAGGGCC-3'  
 35 td6 5'-GGGCTGGGAggctagctacaacgaGGGCAGGGA-3'  
 td7 5'-CGTCGAGGAggctagctacaacgaCCGCCCTC-3'  
 td8 5'-GGGCTGGCAggctagctacaacgaCTTCCCGTA-3'  
 td9 5'-CGATGCCCAggctagctacaacgaCCGGGGCGG-3'  
 40 td10 5'-GCTCCACGAggctagctacaacgaGCCCATCCG-3'  
 td11 5'-CCGGCTCCAaggctagctacaacgaGATGCCCAT-3'  
 td12 5'-TCTCCGCAAggctagctacaacgaCCGGCTCCA-3'  
 45 td13 5'-CCGTCAGCAggctagctacaacgaGTCTCCGCA-3'  
 td14 5'-TCCCCGGCAggctagctacaacgaCGGCTCGGT-3'  
 td15 5'-CCCCCGCGAggctagctacaacgaGCTCGTCCG-3'



td16 5'-GTAGGGAGAggctagctacaacgaCCCAGGCTG-3'  
td17 5'-GGGCGGGCAggctagctacaacgaCAAGGCGCC-3'  
td18 5'-CGGGAAGGAggctagctacaacgaTCGCCCCGCG-3'  
5 td19 5'-TAGTCCTCAggctagctacaacgaGCGGCCCCG-3'  
td20 5'-TCCCCGACAggctagctacaacgaCTCCAGTCC-3'  
td21 5'-TTTCCCCGAggctagctacaacgaACCTCCAGT-3'  
10 td22 5'-TGAGCGCGAggctagctacaacgaCCTCAGTTT-3'  
td23 5'-GGACCACAaggctagctacaacgaAGGTGGTTG-3'  
td24 5'-CTTGGACCAggctagctacaacgaAACAGGTGG-3'  
td25 5'-AAACTTGGAggctagctacaacgaCACAAACAGG-3'  
15 td26 5'-CTGATTAAGgctagctacaacgaTTGGACCAC-3'  
td27 5'-TGGTGCTGAggctagctacaacgaTAACTTGG-3'  
td28 5'-TGATGATCAggctagctacaacgaCTCTGTCTG-3'  
20 td29 5'-TGGTGATGAggctagctacaacgaCATCTCTGT-3'  
td30 5'-GCTTGGTGAggctagctacaacgaGATCATCTC-3'  
td31 5'-ATGGGAACAggctagctacaacgaCCGCCGTCC-3'  
td32 5'-GAATGGGAaggctagctacaacgaATCCGCCGT-3'  
25 td33 5'-TGACAGGAAggctagctacaacgaGGGAACATC-3'  
td34 5'-AGTAAATGAggctagctacaacgaAGGAATGGG-3'  
td35 5'-CACAGTAAAggctagctacaacgaGACAGGAAT-3'  
30 td36 5'-GCCCCGCCAggctagctacaacgaAGTAAATGA-3'  
td37 5'-CCACAAACAggctagctacaacgaCCTGTAGTG-3'  
td38 5'-GTCCACAAAaggctagctacaacgaATCCTGTAG-3'  
td39 5'-CCACGTCCAggctagctacaacgaAAACATCCT-3'  
35 td40 5'-CCAAGACCAggctagctacaacgaGTCCACAAA-3'  
td41 5'-CCACCAAGAggctagctacaacgaCACGTCCAC-3'  
td42 5'-GCTGGTCCAggctagctacaacgaCAAGACCAC-3'  
40 td43 5'-GCTCTGGTAggctagctacaacgaCGCCAGTGG-3'  
td44 5'-CTGCACCCAggctagctacaacgaTTGCCGCTC-3'  
td45 5'-CACACTGCAggctagctacaacgaCCACTTGCC-3'  
td46 5'-CTTTCCACAggctagctacaacgaTGCACCCAC-3'  
45 td47 5'-GCCTTTCCAggctagctacaacgaACTGCACCC-3'  
td48 5'-TTCCTGGCAggctagctacaacgaGCTGCCCTC-3'

td49 5'-GTGGACGTAggctagctacaacgaAGGCGGTTT-3'  
 td50 5'-CCGGGTGGAggctagctacaacgaGTACAGGCG-3'  
 td51 5'-CCTGGCGCAggctagctacaacgaCCAGTGCGC-3'  
 5 td52 5'-CAAATGAAAggctagctacaacgaTTCCTGGCG-3'  
 td53 5'-TTTCCCAAaggctagctacaacgaGAAACTTCC-3'  
 td54 5'-ATTGTTGGAggctagctacaacgaGCCCCCTTG-3'  
 10 td55 5'-TGGGTCACAggctagctacaacgaTGTTGGACG-3'  
 td56 5'-TCTGGGTCAggctagctacaacgaATTGTTGGA-3'  
 td57 5'-GCACAATCAggctagctacaacgaCTGGGTCAC-3'  
 td58 5'-GGAGCACAaggctagctacaacgaCATCTGGGT-3'  
 15 td59 5'-ACTGGAGCAggctagctacaacgaAATCATCTG-3'  
 td60 5'-ATGGAGGGAggctagctacaacgaTGGAGCACA-3'  
 td61 5'-TGGTACTTAggctagctacaacgaGGAGGGACT-3'  
 20 td62 5'-GGGCTGGTAggctagctacaacgaTTATGGAGG-3'  
 td63 5'-TCAACGATAggctagctacaacgaGCAGCCGGG-3'  
 td64 5'-CCTCAACGAggctagctacaacgaATGCAGCCG-3'  
 td65 5'-TCACCTCAAaggctagctacaacgaGATATGCAG-3'  
 25 td66 5'-CGTCGTTCaggctagctacaacgaCTCAACGAT-3'  
 td67 5'-GTAAAGATAggctagctacaacgaGCGTGTTGG-3'  
 td68 5'-AAGTAAAGAggctagctacaacgaATGCGTGTT-3'  
 30 td69 5'-GGCAATGAAggctagctacaacgaTGGGTTTCT-3'  
 td70 5'-TCACGGCAAggctagctacaacgaGAACTGGGT-3'  
 td71 5'-AGGCAGTCAggctagctacaacgaGGCAATGAA-3'  
 td72 5'-ATCTCGGCAggctagctacaacgaTCTGGTAGG-3'  
 35 td73 5'-GCTGAGTAAggctagctacaacgaCTCGGCATT-3'  
 td74 5'-TATTATCAAaggctagctacaacgaTTTCAGCTG-3'  
 td75 5'-GGGTTATTAggctagctacaacgaCAATTTTCA-3'  
 40 td76 5'-AAGGGGTTAggctagctacaacgaTATCAATTT-3'  
 td77 5'-CTCCCGGAAggctagctacaacgaCCTTTGGCA-3'  
 td78 5'-GTACATGGAggctagctacaacgaTCAAAGTTC-3'

Компоненты эмульсии W-O-W:

45 Эмульсия W-O-W содержит по меньшей мере один липофильный  
 эмульгатор, по меньшей мере один амфифильный компонент, по меньшей мере один  
 загуститель, по меньшей мере один окклюзирующий компонент, по меньшей мере одну  
 неорганическую и органическую добавку, по меньшей мере один гидрофильный  
 эмульгатор.

В частности, эмульсия W-O-W содержит по меньшей мере один липофильный эмульгатор, где липофильный эмульгатор выбирают из группы, состоящей из сорбитана, эфира жирных кислот, производных глицерина (например, Spans).

По меньшей мере один амфифильный компонент, где эти амфифильные компоненты  
5 выбирают из группы, состоящее из фосфолипидов, предпочтительно лецитин или одно из его производных.

По меньшей мере один загуститель, где загустители выбирают из группы, состоящей из эфиров жирных кислот (например, цетилпальмитат, миристимирилат),  
полиэтиленгликоля, белого воска, микрокристаллического воска, ланолина,  
10 гидрогенированного касторового масла, Протегина W, Протегина WX, карбомера (например, сетчатого полимера акриловой кислоты), или целлюлозы и ее производных.

По меньшей мере один окклюзирующий компонент, где окклюзирующий компонент является насыщенным углеводородом, выбирают из группы, состоящей из парафина или полисилоксана, такого как силиконовое масло.

Альтернативой является масло, выбранное из группы, состоящей из  
этерифицированных жирных кислот (например, децил олеат), восков (например, воск  
жожоба) или частично этерифицированных глицеридов (например, триглицериды с  
цепочкой средней длины), или натуральных масел, таких как соевое, арахисовое, масло  
авокадо, оливковое, касторовое, так же как ореховое и масло семян.

По меньшей мере в композиции содержится одна неорганическая и/или органическая  
20 добавка, предпочтительно, соль или другая ионная жидкость, в которой содержится доля катионов Na, Mg, K, Li, Ca, Fe, Cu, Ag или комбинация элементов.

По меньшей мере один гидрофильный эмульгатор, где гидрофильный эмульгатор  
выбирают из группы, содержащей полисорбаты, этоксилированные полиэтиленгликоли  
25 (такие как, например, твины, стеараты, лаураты, цетеараты), этоксилированные простые и сложные эсриры. По меньшей мере один олигонуклеотид выбирают из группы антисмысловых олигонуклеотидов, таких как, например, ДНКзимы, миРНК, асДНК или рибозимы, или праймеры, или аптамеры.

Альтернатива содержит эмульсию W-O-W, в которую добавлен по меньшей мере  
30 один фактор удерживания влаги, где фактор удерживания влаги выбирают из группы, состоящей из глицерина, полиолов, осмолитов.

Альтернатива содержит эмульсию W-O-W, в которую добавлен по меньшей мере один консервант, такой как, например, парабен.

Компоненты эмульсии W-O:

Эмульсия W-O содержит по меньшей мере один липофильный эмульгатор, по меньшей  
35 мере один окклюзирующий компонент, по меньшей мере один загуститель, по меньшей мере одну неорганическую и/или органическую добавку, по меньшей мере один гидрофильный эмульгатор.

В частности, содержит эмульсия W-O по меньшей мере один липофильный эмульгатор,  
40 где липофильный эмульгатор выбирают из группы, состоящей из сорбитана, эфиров жирных кислот, производных глицерина (например, глицерина стеарата, глицеринадиолеата, глицеринамоноолеата).

По меньшей мере один окклюзирующий компонент, где окклюзирующий компонент является насыщенным углеводородом, выбирают из группы, состоящей из парафина  
45 или полисилоксанов, таких как силиконовое масло.

Альтернативой является масло, которое выбирают из группы, состоящей из этерифицированных жирных кислот (например, децилолеат), восков (например, воск жожоба) или частично этерифицированных глицеридов (например, триглицериды со

средней длиной цепи), или натуральных масел, таких как соевое, арахисовое, масло авокадо, оливковое, касторовое масло, так же как ореховое или масло семян.

По меньшей мере один загуститель, где загуститель выбирают из группы, состоящей из эфиров жирных кислот (например, цетилпальмитат, миристилмирилат),  
5 полиэтиленгликолей, белого воска, микрокристаллических восков, ланолинов или их спиртов, гидрогенированного касторового масла, Протегинана W, Протегина WX, карбомера (например, сетчатый полимер акриловой кислоты), или целлюлозы и ее производных.

По меньшей мере одну неорганическую или органическую добавку, предпочтительно,  
10 соль или ионную жидкость, в составе которой содержатся катионы Na, Mg, K, Li, Ca, Fe, Cu, Ag или комбинация элементов.

Альтернативно, в эмульсию W-O добавляют по меньшей мере один фактор удержания влаги, где фактор удержания влаги выбирают из группы, состоящей из глицерина, полиололей, осмолитов.

По меньшей мере один олигонуклеотид выбирают из группы антисмысловых олигонуклеотидов, таких как, например, ДНКзимы, смРНК, асДНК или рибозим, или праймеров, или аптамеров.

Альтернативно, в эмульсию W-O добавляют по меньшей мере один консервант, такой как, например, парабен.

20 Приготовление эмульсии

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению для местного применения содержит по меньшей мере один липофильный эмульгатор, по меньшей мере один загуститель, по меньшей мере один окклюзирующий компонент, по меньшей мере одну неорганическую и/или органическую добавку, и по меньшей мере один олигонуклеотид,  
25 который добавляют с помощью способа, известного специалистам в данной области техники.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению для местного нанесения, содержащая по меньшей мере один липофильный эмульгатор, по меньшей мере один загуститель, по меньшей мере один окклюзионный компонент, по меньшей мере одну  
30 неорганическую и/или органическую добавку, а также по меньшей мере один олигонуклеотид, большее или меньшее количество жидкости, представляет собой шампунь, раствор, лосьон, крем, мазь, молочко, пасту или пенку. Альтернативой является аэрозоль, который вводится в легкие.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению для местного  
35 применения, содержащую по меньшей мере один загуститель, по меньшей мере один липофильный эмульгатор, по меньшей мере один окклюзирующий компонент, по меньшей мере одну неорганическую и/или органическую добавку и по меньшей мере один олигонуклеотид, применяют для млекопитающих, и в частности, людей.

## 2. Применение в качестве средства для лечения и профилактики заболеваний

40 Композиция по настоящему изобретению в форме эмульсии с дисперсной, внутренней, непрерывной водной фазой в результате добавления ионов магния или натрия является особенно подходящей для защиты олигонуклеотидов, стабилизируя их и защищая от энзиматического расщепления, и придавая возможность хорошего всасывания в клетках-мишенях. Поэтому композиция по настоящему изобретению пригодна в качестве  
45 косметического и/или дерматологического и/или фармацевтического лекарственного средства для местного применения и нанесения. С помощью применения олигонуклеотидов, о которых известно, что они эффективны против воспалительных заболеваний, например, ДНКзима, описанного в DE 10346487.5, подходящего для

композиции по настоящему изобретению, готовят средства для лечения и профилактики воспалительных заболеваний, которые применяют местно.

У композиции по настоящему изобретению проявляется хорошее всасывание олигонуклеотидов, например, ДНКзима, в особенности, описанного в DE 10346487.5, в клетках-мишенях при местном применении, например, в клетках кожи, клетках эпителия легких и кишечника, слизистой оболочки, клетках эпителия носа и клетках полости глотки.

### 3. Примеры осуществления

#### 3.1. Пример осуществления для эмульсии WOW

Содержащие дезоксирибозимы эмульсии типа вода-в-масле-в-воде (W-O-W эмульсии) согласно изобретению предпочтительно включают следующие компоненты:

	W-O-W	[%] (диапазон)
15	Липофильный эмульгатор, предпочтительно сорбитан, эфир жирной кислоты, производное глицерина (например, Spans)	0,5-20
	Амфифильные компоненты, фосфолипиды, предпочтительно лецитин или его производные	0,05-5
20	Загуститель, такой как эфиры жирных кислот (например, цетилпальмитат, миристилмиристат), полиэтиленгликоль, белый воск, микрористаллические воска, ланолины, гидрогенированное касторовое масло, карбомер (например, сетчатые полимеры акриловой кислоты), Протегин W, Протегин WX	0,1-5
25	или целлюлоза и ее производные	
	Окклюзирующий компонент, на основе насыщенных углеводов, таких как парафин или полисилоксан, такой как силиконовое масло	1-25
30	Альтернативой является масло, выбранное из группы этерифицированных жирных кислот (например, децил олеат), восков (например, воск жожоба), или частично этерифицированных глицеридов например, триглицериды со средней длиной цепочки), или натуральные масла,	1-25
35	такие как соевое, арахисовое, масло авокадо, оливковое, касторовое масло, так же как ореховое или масло семян.	
	Неорганическая и/или органическая добавка, например, соль или ионная жидкость, которая содержит долю катионов	0,01-2
40	Na, Mg, K, Li, Ca, Fe, Cu, Ag или комбинацию элементов	
	Олигонуклеотид, например, ДНКзим DE 103 46 487.5	0,01-5
	Вода	По необходимости
45	Гидрофильный эмульгатор, такой как полисорбаты или этокселированные полиэтиленгликоли (например, твины, стеараты, лаураты, цетеараты) или этокселированные простые или сложные эфиры	1-8
	Фактор удержания влаги	0,1-10

(например, глицерин, полиолы, осмолиты)

Консервант, такой как парабен

По необходимости

## 3.1.1. Выбранный пример осуществления (W-O-W 167)

5	W-O-W167	[масс.%]
	Сорбитан моноолеат	4
	Лецитин	0,2
	Парафин	15,8
	NaCl	0,074
	ДНКзим hdg 40	0,4
10	Вода	до 100
	Стеарат-20	1
	Вода+парабен	59

## 3.1.2. Выбранный пример осуществления (W-O-W 146)

15	W-O-W 146	[масс.%]
	Сорбитан моноолеат	4
	Лецитин	0,2
	Парафин	15,8
	MgSO <sub>4</sub> >4×7 H <sub>2</sub> O	0,308
	ДНКзим hdg40	0,4
	Вода	до 100
20	Вода + парабеновый консервант	59

Вода (внешняя фаза)

## 3.2. Пример осуществления эмульсии WO

Эмульсии вода-в-масле по настоящему изобретению, содержащие ДНКзим (эмульсии W-O) предпочтительно содержат следующие компоненты:

25	W-O	[%] Область
	Один или смесь липофильных эмульгаторов, таких как сорбитановые эфиры жирных кислот или производные глицерина (стеарат глицерина, глицериндиолеат, глицеринмоноолеат)	1-15
30	Окклюзирующий компонент на основе насыщенных углеводов, таких как парафин или полисилоксан, такой как силиконовое масло	10-70
	Альтернативой является масло, выбранное из группы, состоящей	10-70
35	из этерифицированных жирных кислот (например, децилолеат), воска (например, воск жожоба), или частично этерифицированных глицеридов (например, триглицериды со средней длиной цепочки), или натуральные масла, такие как соевое,	
40	арахисовое, масло авокадо, оливковое, касторовое масло, так же как ореховое и масло семян.	
	Загуститель,	0,5-10
	такой как эфиры жирных кислот (например, цетилпальмитат, миристилмирилат),	
45	полиэтиленгликоли, белый воск, микрокристаллические воска, ланолины, гидрогенированное касторовое масло, Протегин W, Протегин WX, карбомеры (например, сетчатые полимеры акриловой кислоты), или целлюлоза и ее производные	

	Ланолины или их спирты	1-8
	Консерванты (например, парабены)	По необходимости
	Неорганическая и/или органическая добавка, например, соль или ионная жидкость, содержащая катионы	0,01-2
5	Na, Mg, K, Li, Ca, Fe, Cu, Ag или комбинацию элементов	
	Олигонуклеотид, например, ДНКзим DE 10346487.5	0,01-5
	Факторы удержания влаги (например, глицерин, полиоли, осмолиты)	0,1-10

### 10 3.2.1. Выбранный пример осуществления (W-O 126)

	W-O 126	[масс.%]
	Глицеринстеарат	1
	Глиуеринмоноолеат (Imwitor 946)	2
15	Глицериндиолеат (Crossential GDO)	2
	Парафин	38
	Цетилпальмитат	2
	Ланолин	3
	Гидрогенированное касторовое масло	2
	Консервант вода + парабен	до 100
20	NaCl	0,5
	ДНКзим hdg40	0,4
	Глицерин	3

### 3.2.2. Выбранный пример осуществления (W-O 162)

	W-O 162	[масс.%]
25	Глицеринстеарат	1
	Глицеринмоноолеат (Imwitor 946)	2
	Глицериндиолеат (Crossential GDO)	2
	Парафин	38
	Цетилпальмитат	2
	Ланолин	3
30	Вода+консервант парабен	до 100
	Вода	
	MgSO <sub>4</sub> ×7 H <sub>2</sub> O	1
	ДНКзим hdg 40	0,4
	Глицерин	3

35 В качестве олигонуклеотида применяли, например, приведенные в DE 10346487.5 ДНКзимы hgd 1-70 и td 1-78, предпочтительно, в качестве ДНКзима, направленного против GATA-3, применяли hgd 40, и td69 или td70 в качестве ДНКзимов, направленных против T-bet.

#### 4. Измерения стабильности композиции

40 Композиции, содержащие ДНКзим, по настоящему изобретению WOW 167 и WOW 146 различаются между собой добавленными во внутреннюю водную фазу электролитами, графически представлены на Фиг. 1. При этом для приготовления WOW 167 и WOW 146 предпочтительно применяли растворы 0,13 М, композиции с повышенной концентрацией электролитов, понижающих стабильность композиций. Измерение стабильности было лучше в сравнении и в течение периода времени 150 дней.

45 Дополнительно вязкость WOW 167 (композиция с NaCl), составляющая 1,4 Па·с несколько выше, чем вязкость WOW 146 (композиция с MgSO<sub>4</sub>), составляющая 1 Па·с. Вязкость композиции WOW 146 (композиция с MgSO<sub>4</sub>) снижалась в первые 5 дней до,

приблизительно, 0,75 Па·с, и после этого оставалась неизменной на уровне 0,75 Па·с. Вязкость WOW 167 (композиция с NaCl) снижалась до 50 дня до 0,6 Па·с и далее до 0,4 Па·с.

5 WOW 146 (композиция с MgSO<sub>4</sub>) следовательно является очевидно более стабильной, чем WOW 167 (композиция с NaCl). Было замечено, что небольшое снижение вязкости не влияет негативно на стабильность или защиту, у эмульсии не происходит изменения фазы или разделения, и они остаются стабильными.

Измеренные размеры капель лежат в области 10-20 мкм.

10 Композиции, содержащие ДНКзимы, по настоящему изобретению WO 162 и WO 126 также различаются между собой добавленными во внутреннюю фазу электролитами. Измерение стабильности сравнительно улучшается и течение периода времени 150 дней, при этом вязкость не изменяется, и составляет приблизительно 4 Па·с для WO 126 и 4,2 Па·с для WO 162. Размеры капель находятся в области 0,5-2,5 мкм.

15 5. Стабильность по отношению к разрушению путем нуклеаз, например, ДНКаз Композиции по настоящему изобретению, содержащие ДНКзимы WOW 167 и WOW 146, содержат ДНКзимы в соответствии с DE 10346487.5, ДНКзимы hgd1-hgd70 против GATA-3 и ДНКзимы td1-td78 против T-bet соответственно, и они защищают против разрушения или деградации нуклеазами, в частности, ДНКазами. Важно, чтобы ДНКзим был защищен от разрушения ДНКазой, чтобы у него была возможность проявлять  
20 свое лечебное действие.

В эксперименте проводили измерение стабильности композиций по настоящему изобретению, содержащих ДНКзимы, против ДНКаз, применяли имеющуюся в продаже ДНКазу I с активностью 105 Ед., и ее добавляли к композициям WOW 167 и WOW 146. В качестве положительного контроля показано разрушение лизатом кожи. Разрушение  
25 ДНКзима наблюдали с помощью ВЭЖХ. Это измерение проводили после следующих способов:

Разрушение ДНКзима путем ДНКазы с кожи

1) способ

Кожа: приблизительно 50 мг

30 Раствор: 1 мл стандарта ДНКзима (0,1625 мг/мл)+3 мл RO-Воды (вода после обратного осмоса)

Способ: кожу измельчали скальпелем, смешивали с раствором и слегка взбалтывали. Затем фильтровали и исследовали разрушение с помощью ВЭЖХ через 2 мин, 52 мин, 102 мин и 152 мин.

35 На Фиг.2а и 2б показано, что встречающиеся в коже ДНКазы начинают разрушать ДНКзим уже через 2 минуты, через 152 минуты почти все количество ДНКзима разрушено.

6. Защита от разрушения ДНКзима ДНКазой путем разработанных композиций WOW 146, WOW 167, WO 126, WO 162 по настоящему изобретению

40 Галеника: 20 мг раствора: ДНКазы I с активностью 105 Ед. в Трис буфере+10 мМ MgSO<sub>4</sub> Способ: 20 мг соответствующих композиций смешивали с 1 мл раствора ДНКазы.

После инкубации в течении 1 мин смесь слегка встряхивали в течении 10 мин в термомиксере при температуре 99°C, чтобы остановить активность ДНКазы. Для  
45 нарушения эмульсии рецептурную смесь инкубировали в ультразвуковой ванне при 50°C в течении 10 мин. Рецептурную смесь затем фильтровали через 0,45 мкм распылительный филь, и затем проводили анализ ВЭЖХ.

На Фиг.3 показано, что у композиции WOW 146 наблюдается защита от разрушения ДНКазой приблизительно, 61%, у композиции WOW 167 защита составляет 51%. В



качестве контроля применяли стандартный раствор, содержащий ДНКзим (0,4% ДНКзима hgd 40 в буфере PBS (PBS = физиологический раствор, забуференный фосфатом -137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 12mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> и KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> pH 7,4)), не содержащий никаких действующих факторов. Таким образом, композиция WOW 167 защищала, в общем, лучше. O/W-сравнительная галеника (микроэмульсия: законсервированная вода, компоненты масел, глицерин, гидрофильный эмульгатор, сульфат магния) с равным количеством ДНКзима не проявила никакой защиты, 100% ДНКзима было разрушено.

7. Стабильность по сравнению с композициями масло-в-воде (O-W-композиции)

Для доказательства стабильности действующих веществ в галениках с помощью ВЭЖХ анализировали степень обнаружения 0,4% действующего вещества ДНКзима hgd 40 в WO 162, W/O 146 и, в качестве референтного значения, в O/W-сравнительной галенике (микроэмульсия: законсервированная вода, компоненты масел, глицерин, гидрофильный эмульгатор, сульфат магния) через один месяц. Степень обнаружения ДНКзима hgd 40 по сравнению с начальным значением 100% через месяц составила 35,98+/-0,16% в O/W-сравнительной галенике. В W/O 162 степень обнаружения через месяц составила 95,66+/-2,77%. В W/O/W степень обнаружения через месяц составила 103,15+/-2,29%.

8. Доказательство эффективности композиций с GATA-3-ДНКзимом у модельного животного

Эффективность фармацевтической композиции по настоящему изобретению для местного применения, содержащей, по меньшей мере один липофильный эмульгатор, по меньшей мере один загуститель, по меньшей мере один окклюзирующий компонент, по меньшей мере одну неорганическую и/или органическую добавку, и по меньшей мере один олигонуклеотид, как средства для лечения воспалительных заболеваний кожи, представлена на примере композиций, содержащих GATA-3 ДНКзим, использованных на модельных животных.

Для этого использовали мышиную модель (см. Фиг.4), в которой путем аллергической сенсibilизации модельным аллергеном, например, овальбумином (OVA) и последующего повторяющегося нанесения на кожу с помощью кожных «пластырей» на коже мыши вызывали специфическую воспалительную реакцию. Вместе с типичными гистологическими изменениями в коже также запускалась и обнаруживалась ожидаемая повышенная экспрессия генов-мишеней, например, GATA-3, а также как ТП2 цитокинов IL-4, IL-5 и IL-13, в воспаленных кожных областях. В результате применения содержащей ДНКзим композиции по настоящему изобретению в качестве средства для лечения воспалительных заболеваний кожи очевидно лечебное действие. Таким образом, наблюдалось значительное снижение воспаления у мышей после лечения композициями, содержащими ДНКзим. Дополнительно, гистологически было показано, что после этого лечения обнаруживается меньше воспалительных клеток, особенно, CD4+-Т-лимфоцитов, в воспаленных областях кожи.

Например, применяли:

Сенсibilизация: 10 мкг OVA+10 мкг Al(OH)<sub>3</sub> в 100 мкл PBS, внутрибрюшинно

Пэтчи: 100 мкг OVA+10 мкг Al(OH)<sub>3</sub> наносят на кожу с помощью способа пэтч-теста

Лечение: 200 мкг ДНКзима в 50 мкл PBS наносят местно внутрикожно или на кожу в составе композиций WOW146, WO162 и WOW167.

Обработка данных показала, что композиции, содержащие ДНКзимы, эффективны против экспериментально вызванных воспалительных заболеваний.

Описания рисунков и список обозначений

На Фиг.1 показана вязкость [Па\*с] композиций, содержащих ДНКзимы. Сравнение WOW 146 (композиция с MgSO<sub>4</sub>) на Фиг.1а) и 167 (композиция с NaCl) на Фиг.1б) через 150 дней. Стабильность WOW 146 (композиция с MgSO<sub>4</sub>) выше, чем стабильность WOW 167 (композиция с NaCl).

На Фиг.2 показано разрушение ДНКзима ДНКазой кожи, измеренное с помощью ВЭЖХ.

На Фиг.2а показано измерение с помощью ВЭЖХ ДНКзима на коже через 2 мин.

На Фиг.2б показано измерение с помощью ВЭЖХ ДНКзима на коже через 152 мин.

На Фиг.2а и 2б показано, что незащищенное разрушение ДНКзимов на коже содержащимися в ней ДНКазами начинается уже через 2 минуты, а через 152 минуты ДНКзимы практически полностью разрушены. Эта реакция проходит со всеми олигонуклеотидами в равной степени и не ограничивается ДНКзимами.

На Фиг.3 показана защита содержащих ДНКзимы композиций против разрушения ДНКазой. Представлена содержащая ДНКзимы композиция WOW 146, у которой проявляется защита ДНКзима около 90%, тогда как у композиции, содержащей ДНКзимы, WOW 167 защита составляет только 60%. Все контроли представляли собой содержащие ДНКзимы стандартные растворы (0,4% ДНКзим в буфере PBS).

На Фиг.4 показано проведение эксперимента с модельным животным, у которого экспериментально вызывали воспалительное заболевание и тестировали эффективность средств для его лечения.

В этой модели на коже мышей (линия Balb) вызывали воспалительную реакцию с помощью сенсibilизации модельным аллергеном, например, овальбумином (OVA) и последующим многократным нанесением на кожу кожных пэччей, типичных для воспалительных заболеваний кожи.

Сенсibilизацию проводили с помощью внутрибрюшинного введения (и.п.), лечение ДНКзимами с помощью внутрикожного (в.к.) введения или накожного (н.к.) применения различных композиций.

#### Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция в форме эмульсии вода-в-масле-в-воде или эмульсии вода-в-масле с дисперсной, внутренней, непрерывной водной фазой для местного применения, содержащая:

по меньшей мере один липофильный эмульгатор, выбранный из группы, состоящей из сорбитановых эфиров жирных кислот или производных глицерина,

по меньшей мере один загуститель,

по меньшей мере один насыщенный углеводород, выбранный из группы, включающей парафин или полисилоксан, или альтернативно синтетическое или натуральное масло или воск,

по меньшей мере одну неорганическую и/или органическую добавку, где по меньшей мере одна неорганическая добавка и по меньшей мере одна органическая добавка представляют собой соль или ионную жидкость, содержащую катионы, включающие элемент, выбранный из группы, состоящей из Na, Mg, K, Li, Ca, Fe, Cu, Ag, или комбинацию этих элементов и

по меньшей мере один антисмысловой олигонуклеотид, где по меньшей мере один антисмысловой олигонуклеотид представляет собой ДНКзим, выбранный из группы, состоящей из ДНКзимов с последовательностями SEQ ID NO 1 по SEQ ID NO 148, при этом указанная дисперсная, внутренняя, непрерывная водная фаза содержит указанные антисмысловые олигонуклеотиды.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая по меньшей мере один гидрофильный эмульгатор, где гидрофильный эмульгатор выбран из группы, состоящей из полисорбатов, этоксилированных полиэтиленгликолей и этоксилированных простых или сложных эфиров.

5 3. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая по меньшей мере один агент, удерживающий влагу, и/или один консервант.

4. Фармацевтическая композиция по п. 2, где липофильный эмульгатор представляет собой либо сорбитановый эфир жирных кислот сорбитан моноолеат, либо производное глицерина, выбранное из группы, состоящей из глицеролстеарата, глицеролдиолеата  
10 и глицеролмоноолеата, а гидрофильный эмульгатор выбирают из группы, включающей твины, стеараты, лаураты или цетеараты.

5. Фармацевтическая композиция по п. 1, где композиция в качестве неорганической добавки содержит соль, при этом соль включает катион, выбранный из иона Na или Mg.

15 6. Фармацевтическая композиция по п. 1, где композиция в качестве по меньшей мере одной органической добавки содержит ионную жидкость, при этом органический катион включает Na, Mg, K, Li, Ca, Fe, Cu, Ag или комбинацию этих элементов с органическими катионами.

7. Фармацевтическая композиция по п. 6, где органический катион представляет  
20 собой смесь из  $Mg(N(SO_2CF_3)_2)_2$  и  $Mg(OSO_2CF_3)_2$ .

8. Фармацевтическая композиция по п. 1 или 2, где композиция дополнительно включает по меньшей мере один амфифильный компонент, представляющий собой фосфолипид.

25 9. Фармацевтическая композиция по п. 3, где по меньшей мере один агент, удерживающий влагу, выбран из группы, состоящей из глицерина, полиолов и осмолитов.

30

35

40

45

SEQUENCE LISTING

<110> Sterna Biologicals GmbH & Co KG

<120> Dermatologische, pharmazeutische Zusammensetzung geeignet für  
Oligonukleotide

<130> TM 436

<140> DE 10 2010 007 562.0-41

<141> 2010-02-10

<160> 148

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 33

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> hgd1 DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> (1)..(33)

<400> 1

tcggtcagag gctagctaca acgatgcggt gct

33

<210> 2

<211> 33

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> hdg2 DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> (1)..(33)

<400> 2

ggcgtacgag gctagctaca acgactgctc ggt

33

<210> 3

<211> 33

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd3 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 3  
 ggcggcgtag gctagctaca acgagacctg ctc 33

<210> 4  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd4 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 4  
 ctcggtcag gctagctaca acgactgggt agc 33

<210> 5  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd5 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 5  
 tcctctcag gctagctaca acgacggggt cct 33

<210> 6  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd6 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 6  
 actctgcaag gctagctaca acgatctgcg agc 33

<210> 7  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd7 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 7  
 gggcgacgag gctagctaca acgatctgca att 33

<210> 8  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd8 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 8  
 aaggggacgag gctagctaca acgagactct gca 33

<210> 9  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd9 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 9  
 aaaacgggag gctagctaca acgacagggtt gta 33

<210> 10  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd10 DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> (1)..(33)

<400> 10  
agaataaaag gctagctaca acgagggacc agg 33

<210> 11  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> hgd11 DNAzyme against GATA-3mRNA  
<222> (1)..(33)

<400> 11  
atggcagaag gctagctaca acgaaaaacg gga 33

<210> 12  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> hgd12 DNAzyme against GATA-3mRNA  
<222> (1)..(33)

<400> 12  
aactgggtag gctagctaca acgaggcaga ata 33

<210> 13  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> hgd13 DNAzyme against GATA-3mRNA  
<222> (1)..(33)

<400> 13  
atccaaaaag gctagctaca acgatgggta tgg 33

<210> 14  
<211> 33

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd14 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 14  
 aggggaagag gctagctaca acgaaaaaat cca 33

<210> 15  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd15 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 15  
 ttttaaaaag gctagctaca acgatatctt gga 33

<210> 16  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd16 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 16  
 gtggggggag gctagctaca acgaggggaag gct 33

<210> 17  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd17 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)



<400> 17  
 gttgaatgag gctagctaca acgattgctt tcg 33

<210> 18  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd18 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 18  
 gtcgttgaag gctagctaca acgagatttg ctt 33

<210> 19  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd19 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 19  
 ggcccggaag gctagctaca acgaccgcgc gcg 33

<210> 20  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd20 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 20  
 tcacctccag gctagctaca acgaggcctc ggc 33

<210> 21  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd21 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 21  
 ccgccgtcag gctagctaca acgactccat ggc 33

<210> 22  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd22 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 22  
 ggtggctcag gctagctaca acgaccagcg cgg 33

<210> 23  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd23 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 23  
 cgttgagcag gctagctaca acgaggcggg gtg 33

<210> 24  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd24 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 24  
 ccgctccag gctagctaca acgagtagga gtg 33

<210> 25  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd25 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 25  
 cagcgggtag gctagctaca acgatgcgcc gcg 33

<210> 26  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd26 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 26  
 gcacatccag gctagctaca acgactcctc cgg 33

<210> 27  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd27 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 27  
 aaaagcacag gctagctaca acgaccacct cct 33

<210> 28  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd28 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 28  
 taaaaagcag gctagctaca acgaatccac ctc 33

<210> 29  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd29 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 29  
 gaccgtcgag gctagctaca acgagttaa aag 33

<210> 30  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd30 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 30  
 ttgcottgag gctagctaca acgacgtcga tgt 33

<210> 31  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd31 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 31  
 agggcgggag gctagctaca acgagtgggtt gcc 33

<210> 32  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd32 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 32  
 tggccctgag gctagctaca acgacgagtt tcc 33

<210> 33  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd33 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 33  
 acctctgcag gctagctaca acgacgtggc cct 33

<210> 34  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd34 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 34  
 cggagggtag gctagctaca acgactctgc acc 33

<210> 35  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd35 DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> (1)..(33)

<400> 35

ggcggcacag gctagctaca acgactggct ccc

33

<210> 36

<211> 33

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> hgd36 DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> (1)..(33)

<400> 36

cgggcgag gctagctaca acgaacctgg ctc

33

<210> 37

<211> 33

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> hgd37 DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> (1)..(33)

<400> 37

aggatccag gctagctaca acgagaagca gag

33

<210> 38

<211> 33

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> hgd38 DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> (1)..(33)

<400> 38

gggtagggag gctagctaca acgacatga agc

33

<210> 39

<211> 33

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd39 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 39  
 gggctgagag gctagctaca acgatccagg ggg 33

<210> 40  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd40 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 40  
 gtggatggag gctagctaca acgagtcttg gag 33

<210> 41  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd 41 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 41  
 cgtggtggag gctagctaca acgaggacgt ctt 33

<210> 42  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd 42 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 42  
 gggggtagag gctagctaca acgaggagag ggg 33

<210> 43  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd 43 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 43  
 ggaggaggag gctagctaca acgagaggcc ggg 33

<210> 44  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd44 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 44  
 gccccccgag gctagctaca acgaaaggag gag 33

<210> 45  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd45 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 45  
 ccggggagag gctagctaca acgagtcctt cgg 33

<210> 46  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens



<220>  
 <221> hgd46 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 46  
 ggacagcgag gctagctaca acgaggggcc ggg 33

<210> 47  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd47 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 47  
 tggggtggag gctagctaca acgaagcgat ggg 33

<210> 48  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd48 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 48  
 cttgaggcag gctagctaca acgatcttc tcg 33

<210> 49  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd49 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 49  
 cacctggtag gctagctaca acgattgagg cac 33

<210> 50  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd50 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 50  
 gcaggggcag gctagctaca acgactggta ctt 33

<210> 51  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd51 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 51  
 ccagcttcag gctagctaca acgagctgtc ggg 33

<210> 52  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd52 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 52  
 gtgggacgag gctagctaca acgatccagc ttc 33

<210> 53  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd53 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 53  
 ggagtgggag gctagctaca acgagactcc agc 33

<210> 54  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd54 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 54  
 atgctgccag gctagctaca acgagggagt ggg 33

<210> 55  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd55 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 55  
 gggcggtcag gctagctaca acgagctgcc acg 33

<210> 56  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd56 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 56  
 gaggctccag gctagctaca acgaccaggg cgg 33

<210> 57  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd57 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 57  
 gtgggtcag gctagctaca acgagaggag gct 33

<210> 58  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd58 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 58  
 agtggtgag gctagctaca acgaggggtg gtc 33

<210> 59  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd59 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 59  
 actcgggcag gctagctaca acgagtaggg cgg 33

<210> 60  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd60 DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> (1)..(33)

<400> 60

ggagctgtag gctagctaca acgatcgggc acg

33

<210> 61

<211> 33

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> hgd61 DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> (1)..(33)

<400> 61

ggacttcgag gctagctaca acgaccgaag ccg

33

<210> 62

<211> 33

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> hgd62 DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> (1)..(33)

<400> 62

gggcctggag gctagctaca acgattgcat ccg

33

<210> 63

<211> 33

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> hgd63 DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> (1)..(33)

<400> 63

tgtgctggag gctagctaca acgacgggcc ttg

33

<210> 64

<211> 33

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd64 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 64  
 gttcacacag gctagctaca acgatccctg cct 33

<210> 65  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd65 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 65  
 cagttcacag gctagctaca acgaactccc tgc 33

<210> 66  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd66 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 66  
 cacagttcag gctagctaca acgaacactc cct 33

<210> 67  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd67 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 67  
 gttgccccag gctagctaca acgaagtca cac 33

<210> 68  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd68 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 68  
 tcgccgccag gctagctaca acgaagtggg gtc 33

<210> 69  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd69 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 69  
 cccgtgccag gctagctaca acgactgcc gcc 33

<210> 70  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> hgd70 DNAzyme against GATA-3mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 70  
 ggcgtgacag gctagctaca acgaaggtag tgt 33

<210> 71  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td1 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)  
  
 <400> 71  
 tggcttctag gctagctaca acgagccctc gtc 33  
  
 <210> 72  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <220>  
 <221> td2 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)  
  
 <400> 72  
 gggctctgag gctagctaca acgagcctgg ctt 33  
  
 <210> 73  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <220>  
 <221> td3 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)  
  
 <400> 73  
 gggaccccag gctagctaca acgacgggagc ccg 33  
  
 <210> 74  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <220>  
 <221> td4 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)  
  
 <400> 74  
 ggtgggggag gctagctaca acgacccacc gga 33



<210> 75  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td5 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 75  
 ggcgggggag gctagctaca acgaccgagg gcc 33

<210> 76  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td6 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 76  
 gggctgggag gctagctaca acgagggcag gga 33

<210> 77  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td7 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 77  
 cgtcgaggag gctagctaca acgaccgccc ctc 33

<210> 78  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td8 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)  
  
 <400> 78  
 gggctggcag gctagctaca acgacttccc gta 33  
  
 <210> 79  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <220>  
 <221> td9 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)  
  
 <400> 79  
 cgatgccag gctagctaca acgaccgggg cg 33  
  
 <210> 80  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <220>  
 <221> td10 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)  
  
 <400> 80  
 gctccacgag gctagctaca acgagcccat ccg 33  
  
 <210> 81  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <220>  
 <221> td11 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)  
  
 <400> 81  
 ccggctccag gctagctaca acgagatgcc cat 33

<210> 82  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td12 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 82  
 tctccgcaag gctagctaca acgaccggct cca 33

<210> 83  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td13 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 83  
 ccgctcagcag gctagctaca acgagctctc gca 33

<210> 84  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td14 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 84  
 tccccggcag gctagctaca acgacggctc ggt 33

<210> 85  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td15 DNAzyme against T-bet mRNA

<222> (1)..(33)

<400> 85

ccccgcgag gctagctaca acgagctcgt ccg

33

<210> 86

<211> 33

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> td16 DNase against T-bet mRNA

<222> (1)..(33)

<400> 86

gtagggagag gctagctaca acgaccagg ctg

33

<210> 87

<211> 33

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> td17 DNase against T-bet mRNA

<222> (1)..(33)

<400> 87

gggcgggag gctagctaca acgacaaggc gcc

33

<210> 88

<211> 33

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> td18 DNase against T-bet mRNA

<222> (1)..(33)

<400> 88

cggaaggag gctagctaca acgatcgccc gcg

33

<210> 89

<211> 33

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td19 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 89  
 tagtctcag gctagctaca acgagcggcc ccg 33

<210> 90  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td20 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 90  
 tccccgacag gctagctaca acgactccag tcc 33

<210> 91  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td21 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 91  
 ttccccgag gctagctaca acgaacctcc agt 33

<210> 92  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td22 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 92  
 tgagcgcgag gctagctaca acgacctcag ttt 33

<210> 93  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td23 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 93  
 ggaccacaag gctagctaca acgaaggtag ttg 33

<210> 94  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td24 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 94  
 cttggaccag gctagctaca acgaaacagg tgg 33

<210> 95  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td25 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 95  
 aaactggag gctagctaca acgacacaac agg 33

<210> 96  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td26 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 96  
 ctgattaaag gctagctaca acgattggac cac 33

<210> 97  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td27 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 97  
 tgggtctgag gctagctaca acgataaact tgg 33

<210> 98  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td28 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 98  
 tgatgatcag gctagctaca acgactctgt ctg 33

<210> 99  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td29 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 99  
 tggtgatgag gctagctaca acgacatctc tgt 33

<210> 100  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td30 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 100  
 gcttggtgag gctagctaca acgagatcat ctc 33

<210> 101  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td31 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 101  
 atgggaacag gctagctaca acgaccgccg tcc 33

<210> 102  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td32 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 102  
 gaatgggaag gctagctaca acgaatccgc cgt 33

<210> 103  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens



<220>  
 <221> td33 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 103  
 tgacaggaag gctagctaca acgaggaac atc 33

<210> 104  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td34 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 104  
 agtaaag gctagctaca acgaaggaat ggg 33

<210> 105  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td35 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 105  
 cacagtaaag gctagctaca acgagacagg aat 33

<210> 106  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td36 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 106  
 gcccgccag gctagctaca acgaagtaaa tga 33

<210> 107  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td37 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 107  
 ccacaaacag gctagctaca acgacctgta gtg 33

<210> 108  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td38 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 108  
 gtccacaaag gctagctaca acgaatcctg tag 33

<210> 109  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td39 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 109  
 ccacgtccag gctagctaca acgaaaacat cct 33

<210> 110  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td40 DNAzyme against T-bet mRNA

<222> (1)..(33)

<400> 110  
ccaagaccag gctagctaca acgagtccac aaa 33

<210> 111  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> td41 DNAzyme against T-bet mRNA  
<222> (1)..(33)

<400> 111  
ccaccaagag gctagctaca acgacacgtc cac 33

<210> 112  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> td42 DNAzyme against T-bet mRNA  
<222> (1)..(33)

<400> 112  
gctggccag gctagctaca acgacaagac cac 33

<210> 113  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> td43 DNAzyme against T-bet mRNA  
<222> (1)..(33)

<400> 113  
gctctgtag gctagctaca acgacgccag tgg 33

<210> 114  
<211> 33

<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> td44 DNAzyme against T-bet mRNA  
<222> (1)..(33)

<400> 114  
ctgcaccag gctagctaca acgattgccg ctc 33

<210> 115  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> td45 DNAzyme against T-bet mRNA  
<222> (1)..(33)

<400> 115  
cacactgcag gctagctaca acgaccactt gcc 33

<210> 116  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> td46 DNAzyme against T-bet mRNA  
<222> (1)..(33)

<400> 116  
ctttccacag gctagctaca acgatgcacc cac 33

<210> 117  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> td47 DNAzyme against T-bet mRNA  
<222> (1)..(33)

<400> 117  
gcctttccag gctagctaca acgaactgca ccc 33

<210> 118  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> td48 DNAzyme against T-bet mRNA  
<222> (1)..(33)

<400> 118  
ttcctggcag gctagctaca acgagctgcc ctc 33

<210> 119  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> td49 DNAzyme against T-bet mRNA  
<222> (1)..(33)

<400> 119  
gtggacgtag gctagctaca acgaaggcgg ttt 33

<210> 120  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> td50 DNAzyme against T-bet mRNA  
<222> (1)..(33)

<400> 120  
ccgggtggag gctagctaca acgagtacag gcg 33

<210> 121  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td51 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)  
  
 <400> 121  
 cctggcgcag gctagctaca acgaccagtg cgc 33

<210> 122  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td52 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)  
  
 <400> 122  
 caaatgaaag gctagctaca acgattcctg gcg 33

<210> 123  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td53 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)  
  
 <400> 123  
 tttcccaaag gctagctaca acgagaaact tcc 33

<210> 124  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td54 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)  
  
 <400> 124  
 attgttgag gctagctaca acgagccccc ttg 33

<210> 125  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td55 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 125  
 tgggtcacag gctagctaca acgatgtgg acg 33

<210> 126  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td56 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 126  
 tctgggtcag gctagctaca acgaattggt gga 33

<210> 127  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td57 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 127  
 gcacaatcag gctagctaca acgactgggt cac 33

<210> 128  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td58 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 128  
 ggagcacaag gctagctaca acgacatctg ggt 33

<210> 129  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td59 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 129  
 actggagcag gctagctaca acgaaatcat ctg 33

<210> 130  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td60 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 130  
 atggagggag gctagctaca acgatggagc aca 33

<210> 131  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td61 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 131  
 tggfacttag gctagctaca acgaggaggg act 33



<210> 132  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td62 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 132  
 gggctggtag gctagctaca acgattatgg agg 33

<210> 133  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td63 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 133  
 tcaacgatag gctagctaca acgagcagcc ggg 33

<210> 134  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td64 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 134  
 cctcaacgag gctagctaca acgaatgcag ccg 33

<210> 135  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td65 DNAzyme against T-bet mRNA

<222> (1)..(33)

<400> 135

tcacctcaag gctagctaca acgagatatg cag

33

<210> 136

<211> 33

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> td66 DNAzyme against T-bet mRNA

<222> (1)..(33)

<400> 136

cgtcggtcag gctagctaca acgactcaac gat

33

<210> 137

<211> 33

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> td67 DNAzyme against T-bet mRNA

<222> (1)..(33)

<400> 137

gtaaagatag gctagctaca acgagcgtgt tgg

33

<210> 138

<211> 33

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> td68 DNAzyme against T-bet mRNA

<222> (1)..(33)

<400> 138

aagtaaagag gctagctaca acgaatgcgt gtt

33

<210> 139

<211> 33

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td69 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 139  
 ggcaatgaag gctagctaca acgatgggtt tct 33

<210> 140  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td70 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 140  
 tcacggcaag gctagctaca acgagaactg ggt 33

<210> 141  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td71 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 141  
 aggcagtcag gctagctaca acgaggcaat gaa 33

<210> 142  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> td72 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)

<400> 142  
atctcggcag gctagctaca acgatctggt agg 33

<210> 143  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> td73 DNAzyme against T-bet mRNA  
<222> (1)..(33)

<400> 143  
gctgagtaag gctagctaca acgactcggc att 33

<210> 144  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> td74 DNAzyme against T-bet mRNA  
<222> (1)..(33)

<400> 144  
tattatcaag gctagctaca acgatttcag ctg 33

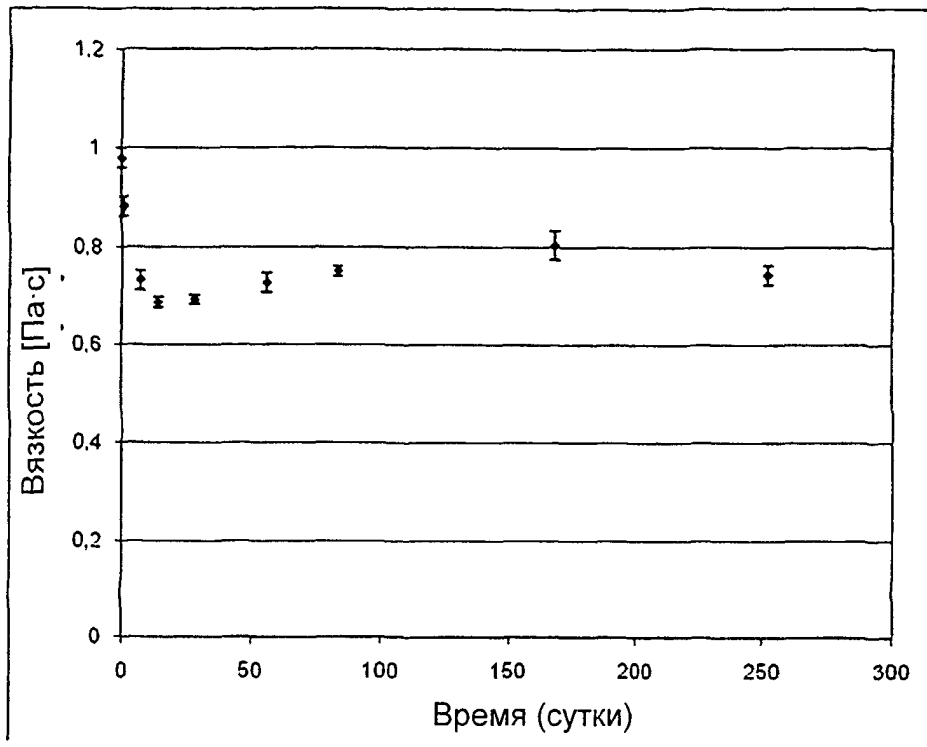
<210> 145  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> td75 DNAzyme against T-bet mRNA  
<222> (1)..(33)

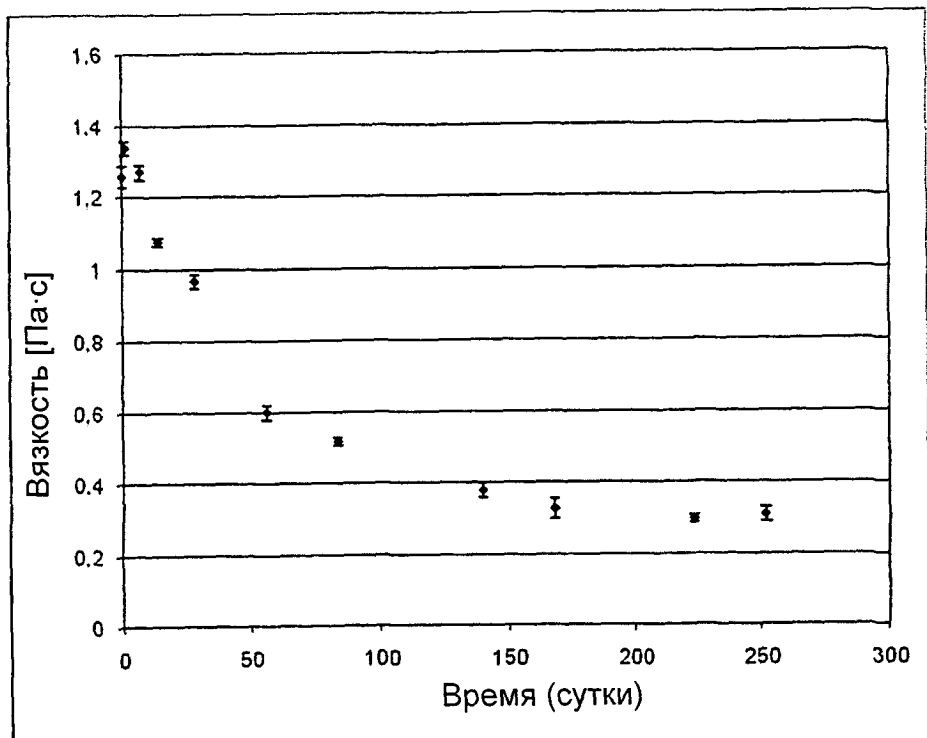
<400> 145  
gggttattag gctagctaca acgacaattt tca 33

<210> 146  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

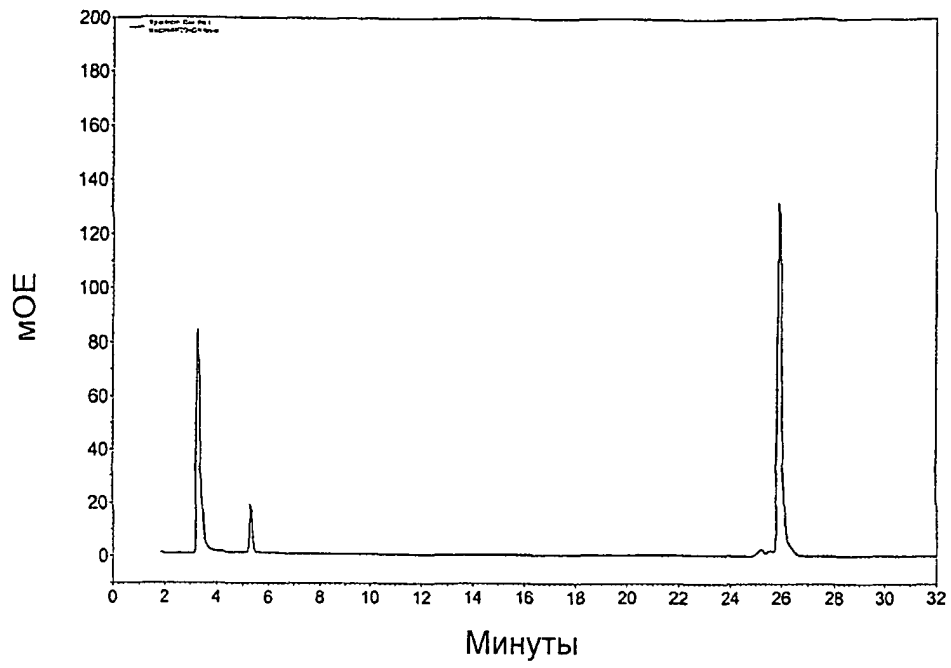
<220>  
 <221> td76 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)  
  
 <400> 146  
 aaggggttag gctagctaca acgatatcaa ttt 33  
  
 <210> 147  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <220>  
 <221> td77 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)  
  
 <400> 147  
 ctcccggaag gctagctaca acgacctttg gca 33  
  
 <210> 148  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <220>  
 <221> td78 DNAzyme against T-bet mRNA  
 <222> (1)..(33)  
  
 <400> 148  
 gtacatggag gctagctaca acgatcaaag ttc 33



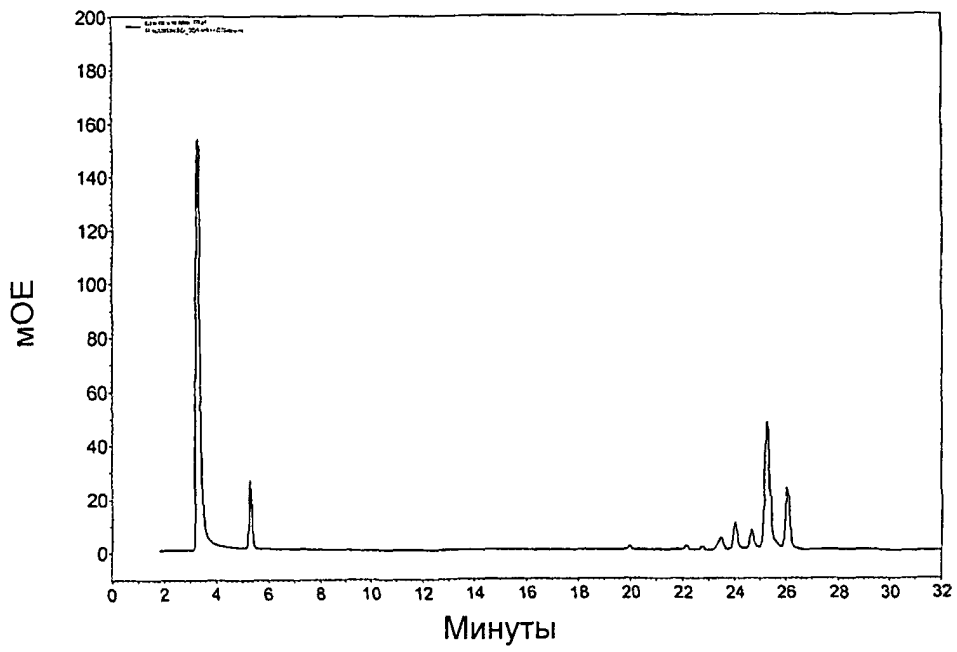
Фиг. 1а



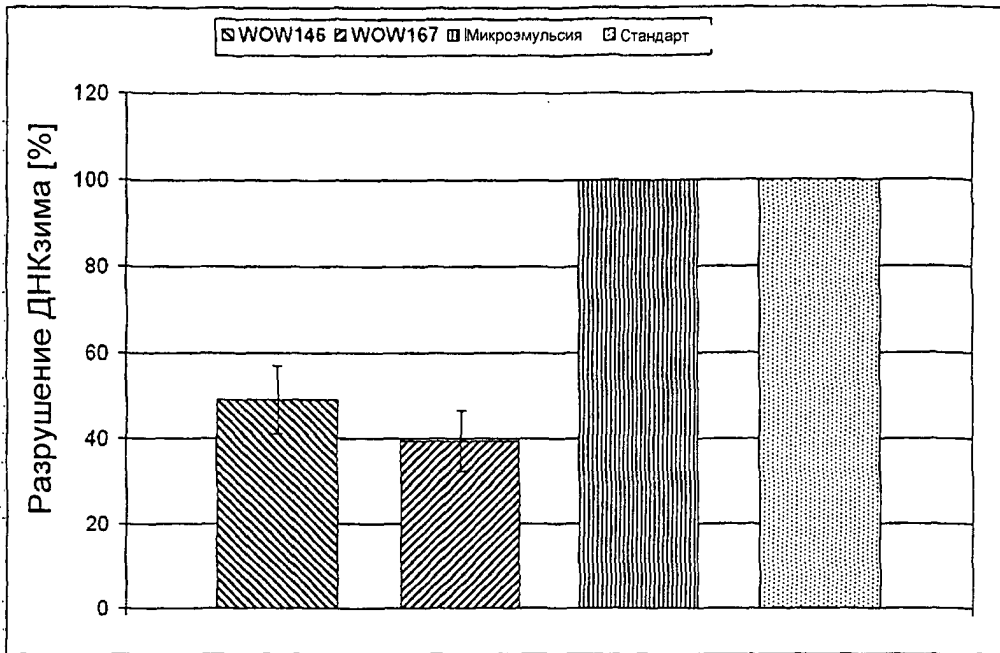
Фиг. 16



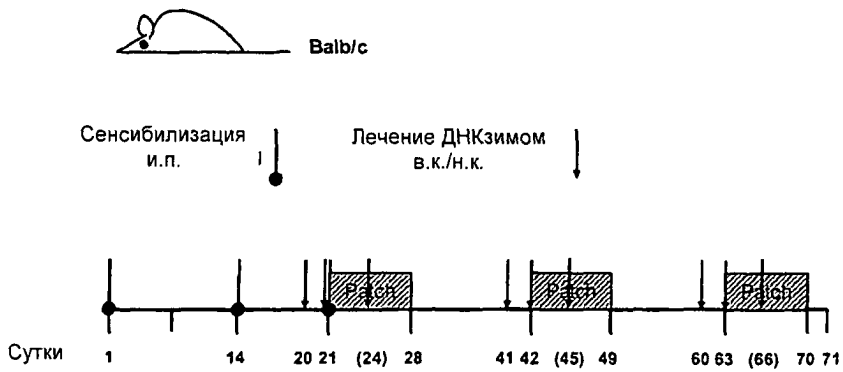
Фиг. 2а



Фиг. 2б



Фиг. 3



Сенсибилизация: 10 мкг OVA + 10 мкг Al(OH)<sub>3</sub> в 100 мкл PBS, наносят внутрибрюшинно  
 Пластыри: 10 мкг OVA + 10 мкг Al(OH)<sub>3</sub> наносят на кожу при помощи способа с использованием кожного пластыря  
 Лечение: 200 мкг ДНКзима в 50 мкл PBS наносят местно внутрикожно или подкожно при помощи трех различных композиций

Фиг. 4