

1. Кон'югат, що містить один чи кілька біологічно активних компонентів, ковалентно зв'язаних, принаймні, з одним лінійним або розгалуженим поліалкіленгліколем, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленгліколь не має алкоксильної групи на жодному зі своїх кінців і зазначений поліалкіленгліколь приєднаний до одного біологічно активного компонента в одному місці на поліалкіленгліколі.

2. Кон'югат за п. 1, який відрізняється тим, що зазначений кон'югат має зменшену або істотно зменшену антигенність порівняно із кон'югатом, що включає такий (такі) самий (самі) біологічно активний (активні) компонент (компоненти), з'єднаний (з'єднані) у тому самому місці на біологічно активному (активних) компоненті (компонентах) із такою самою кількістю поліалкіленгліколів такого самого розміру і лінійної чи розгалуженої структури, що містять одну або кілька кінцевих алкоксильних груп.

3. Кон'югат за п. 1, який відрізняється тим, що зазначений лінійний або розгалужений поліалкіленгліколь вибирають із групи, що складається з полі(етиленгліколю) та співполімеру етиленоксиду і пропіленоксиду.

4. Кон'югат за п. 3, який відрізняється тим, що зазначений лінійний або розгалужений поліалкіленгліколь являє собою полі(етиленгліколь) ("PEG").

5. Кон'югат за п. 1, який відрізняється тим, що приєднання зазначеного поліалкіленгліколю до зазначеного (зазначених) біологічно активного (активних) компонента (компонентів) здійснюють із використанням реакційноздатної похідної принаймні одного поліалкіленгліколю, вибраної з групи, що складається з лінійних дигідроксиPEG ("PEG діолів"), гідроксиPEG-моноацеталів та гідроксиPEG-монокислот.

6. Кон'югат за п. 1, який відрізняється тим, що приєднання зазначеного поліалкіленгліколю до зазначеного (зазначених) біологічно активного (активних) компонента (компонентів) здійснюють із використанням реакційноздатної похідної гідроксиPEG, вибраної з групи, що складається з моноальдегіду, моноскладного ефіру монокислоти, моноаміну, монотіолу, монодисульфід, монобромфенілкарбонату, монохлорфенілкарбонату, монофторфенілкарбонату, мононітрофенілкарбонату, монокарбонілімідазолу, моногідразиду, монокарбазату, моноіодацетаміду, мономалеїміду, моноортопіридилдисульфід, монооксиму, монофенілгліоксалу, монотіазолідин-2-тіону, монотіоефіру, монотриазину і моновінілсульфону.

7. Кон'югат за п. 1, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленгліколь має молекулярну масу від приблизно 1 000 Дальтон (1 кДа) до приблизно 100 000 Дальтон (100 кДа).

8. Кон'югат за п. 7, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленгліколь має молекулярну масу від приблизно 2 кДа до приблизно 60 кДа.

9. Кон'югат за п. 8, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленгліколь має дві гілки, кожна із молекулярною масою від приблизно 2 кДа до приблизно 30 кДа.

10. Кон'югат за п. 9, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленгліколь має дві гілки, кожна із молекулярною масою від приблизно 5 кДа до приблизно 20 кДа.

11. Кон'югат за п. 8, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленгліколь має молекулярну масу від приблизно 10 кДа до приблизно 20 кДа.

12. Кон'югат за п. 11, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленгліколь має молекулярну масу приблизно 12 кДа.

13. Кон'югат за п. 8, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленгліколь має молекулярну масу від приблизно 18 кДа до приблизно 60 кДа.

14. Кон'югат за п. 13, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленгліколь має молекулярну масу від приблизно 18 кДа до приблизно 22 кДа.

15. Кон'югат за п. 14, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленгліколь має молекулярну масу приблизно 20 кДа.

16. Кон'югат за п. 13, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленгліколь має молекулярну масу від приблизно 27 кДа до приблизно 33 кДа.

17. Кон'югат за п. 1, який відрізняється тим, що названий кон'югат включає від приблизно однієї до приблизно 100 ниток зазначеного поліалкіленгліколю.

18. Кон'югат за п. 17, який відрізняється тим, що названий кон'югат включає від приблизно однієї до

приблизно п'яти ниток зазначеного поліалкіленгліколю.

19. Кон'югат за п. 18, який відрізняється тим, що названий кон'югат включає приблизно одну або приблизно дві нитки зазначеного поліалкіленгліколю.

20. Кон'югат за п. 17, який відрізняється тим, що названий кон'югат включає від приблизно п'яти до приблизно 100 ниток зазначеного поліалкіленгліколю.

21. Кон'югат за п. 1, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленгліколь вибирають з групи, що складається з моногідроксиPEG-кислоти і дигідроксиPEG-кислоти, такої як дигідроксиPEG-лізин.

22. Кон'югат за п. 1, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленгліколь у разі, якщо він лінійний, має гідроксильну групу на кінці, що не приєднаний до біологічно активного (активних) компонента (компонентів) ("дистальний кінець"), або, якщо він розгалужений, має гідроксильну групу на кожному дистальному кінці.

23. Кон'югат за п. 5, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленгліколь являє собою реакційноздатну похідну названого лінійного дигідроксиPEG.

24. Кон'югат за п. 5, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленгліколь являє собою реакційноздатну похідну названої гідроксиPEG-монокарбонової кислоти.

25. Кон'югат за п. 1, який відрізняється тим, що зазначений біологічно активний компонент вибирають з групи, яка складається з пептиду, білка, глікопротеїну, органічної сполуки, амін-вмісної сполуки, карбоксил-вмісної сполуки, гідроксил-вмісної сполуки та тіол-вмісної сполуки.

26. Кон'югат за п. 25, який відрізняється тим, що зазначений біологічно активний компонент вибирають з групи, яка складається з пептиду, білка та глікопротеїну.

27. Кон'югат за п. 26, який відрізняється тим, що зазначений пептид, білок або глікопротеїн вибирають з групи, яка складається з ферменту, сироваткового білка, сироваткового глікопротеїну, білка клітин крові, пігментного білка, гемоглобіну, вірусного білка, пептидного гормону, білкового гормону, глікопротеїнового гормону, гіпоталамічного вивільнюючого гормону, цитокіну, фактора росту та пептидів, білків і глікопротеїнів, міметичних або функціонуючих як антагоністи до будь-якого елемента з зазначеної вище групи.

28. Кон'югат за п. 27, який відрізняється тим, що зазначений сироватковий білок вибирають з групи, яка складається з альбуміну, імуноглобуліну, фактора згортання крові та пептидів, білків і глікопротеїнів, міметичних або функціонуючих як антагоністи до будь-якого з зазначених вище сироваткових білків.

29. Кон'югат за п. 27, який відрізняється тим, що зазначений пептидний гормон, білковий гормон або глікопротеїновий гормон вибирають з групи, яка складається з антидіуретичного гормону, хоріонічного гонадотропіну, лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону, інсуліну, пролактину, соматомедину, гормону росту, тиреостимулюючого гормону, плацентарного лактогену та пептидів, білків і глікопротеїнів, міметичних або функціонуючих як антагоністи до будь-якого з зазначених вище гормонів.

30. Кон'югат за п. 27, який відрізняється тим, що зазначений фактор росту вибирають з групи, яка складається з колонієстимулюючого фактора, фактора росту епідермісу, фактора росту фібробластів, інсулінподібного фактора росту, трансформуючого фактора росту, похідного фактора росту тромбоцитів, фактора росту нервів, фактора росту гепатоцитів, нейротрофічного фактора, ціліарного нейротрофічного фактора, нейротрофічного фактора мозкового походження, гліального нейротрофічного фактора або кісткового морфогенетичного пептиду та пептидів, білків і глікопротеїнів, міметичних або функціонуючих як антагоністи до будь-якого з зазначених вище факторів росту.

31. Кон'югат за п. 27, який відрізняється тим, що зазначений цитокін вибирають з групи, яка складається з еритропоєтину, лімфокіну, інтерлейкіну, інтерферону, фактора некрозу пухлини, фактора інгібування лейкемії та тромбопоєтину та пептидів, білків і глікопротеїнів, міметичних або функціонуючих як антагоністи до будь-якого з зазначених вище цитокінів.

32. Кон'югат за п. 27, який відрізняється тим, що зазначений цитокін вибирають з групи, яка складається з гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора та його фрагментів, варіантів і похідних.

33. Кон'югат за п. 27, який відрізняється тим, що зазначений фермент вибирають з групи, що

складається з вуглевод-специфічного ферменту, протеолітичного ферменту, оксидоредуктази, трансферази, гідролази, ліази, ізомераз та лігази.

34. Кон'югат за п. 33, який відрізняється тим, що зазначений фермент - оксидоредуктаза являє собою уриказу.

35. Кон'югат за п. 33, який відрізняється тим, що зазначений протеолітичний фермент являє собою активатор плазміногена.

36. Кон'югат за п. 26, який відрізняється тим, що зазначений пептид, білок або глікопротеїн є алергеном.

37. Кон'югат за п. 1, який відрізняється тим, що зазначена біологічно активна сполука є таксаном або його похідною.

38. Кон'югат за п. 1, який відрізняється тим, що зазначена біологічно активна сполука є антибіотиком або його похідною.

39. Фармацевтична композиція, яка містить кон'югат за п. 1 та фармацевтично прийнятний наповнювач або носій.

40. Спосіб запобігання, діагностики або лікування фізичного розладу у тварини, який включає введення такій тварині ефективної кількості кон'югата за п. 1 або композиції за п. 39.

41. Спосіб за п. 40, який відрізняється тим, що зазначеною твариною є ссавець.

42. Спосіб за п. 41, який відрізняється тим, що зазначеним ссавцем є людина.

43. Спосіб за п. 40, який відрізняється тим, що зазначений фізичний розлад вибраний з групи, яка складається з раку, артриту, інфекційної хвороби, генетичного розладу, неврологічного розладу, метаболічного розладу, ферментного розладу, серцево-судинного захворювання та підвищеного кров'яного тиску.

44. Спосіб за п. 43, який відрізняється тим, що зазначений рак вибраний з групи, що складається з раку молочної залози, раку матки, раку яєчників, раку простати, раку яєчок, раку легень, лейкемії, лімфоми, раку товстої кишки, шлунково-кишкового раку, раку підшлункової залози, раку міхура, раку нирок, раку кісток, неврологічного раку, раку голови та шиї, раку шкіри, та інших карцином, сарком, аденом та мієлом.

45. Спосіб за п. 43, який відрізняється тим, що зазначена інфекційна хвороба вибрана з групи, що складається з бактеріального захворювання, грибового захворювання, вірусного захворювання та паразитарного захворювання.

46. Спосіб за п. 45, який відрізняється тим, що зазначене вірусне захворювання вибране з групи, що включає ВІЛ/СНІД і гепатит.

47. Спосіб за п. 43, який відрізняється тим, що зазначений генетичний розлад вибраний з групи, що складається з бокового аміотрофічного склерозу, кістозного фіброзу, хвороби Гоше, гемофілію та інші спадкові захворювання крові, хворобу Помпе та важкий комбінований імунodefіцит ("SCID").

48. Спосіб за п. 43, який відрізняється тим, що зазначений неврологічний розлад вибраний з групи, що включає хворобу Альцгеймера та розсіяний склероз.

49. Спосіб за п. 40, який відрізняється тим, що зазначеним введенням є парентеральне введення.

50. Спосіб за п. 49, який відрізняється тим, що зазначене парентеральне введення є внутрішньовенним.

51. Спосіб за п. 40, який відрізняється тим, що зазначеним введенням є пероральне введення.

52. Спосіб за п. 40, який відрізняється тим, що зазначеним введенням є місцеве введення.

53. Спосіб за п. 40, який відрізняється тим, що зазначене введення здійснюється шляхом інгаляції.

54. Спосіб за п. 40, який відрізняється тим, що зазначеним введенням є ректальне введення.

55. Спосіб отримання кон'югата між біологічно активною сполукою та поліалкіленгліколем, активованим лише з одного кінця ("моноактивованим поліалкіленгліколем"), який включає:

(a) отримання поліалкіленгліколю, що не містить жодної кінцевої групи, яка являє собою стабільно зв'язану алкоксильну групу;

(b) необов'язково, перед перетворенням поліалкіленгліколю з етапу (a) на монофункціонально активований поліалкіленгліколь, захист усіх крім однієї кінцевих груп шляхом додавання однієї чи кількох блокуючих

груп, що можуть вилучатись, таких як *t*-бутоксильна група (*t*-бутоксильні групи), арилоксильна група (арилоксильні групи) або трифенілметильна група (трифенілметильні групи) ("тритильна група (тритильні групи)");

- (с) отримання монофункціонально активованої похідної зазначеного поліалкіленгліколю шляхом проведення його реакції з дериватизуючою сполукою або дериватизуючими сполуками за таких умов, що названий поліалкіленгліколь дериватизується однією дериватизуючою групою на кінці, де немає зазначеної (зазначених) блокуючої (блокуючих) групи (груп), що може (можуть) вилучатись;
- (d) у разі, якщо для захисну кінцевої групи (кінцевих груп) додавали блокуючу групу, як описано в етапі (b) вище, вилучення зазначеної блокуючої групи за один чи кілька етапів без вилучення активуючої групи, приєднаної, як описано в пункті (с) вище, з отриманням монофункціонально активованого поліалкіленгліколю, в якому дистальний кінець або дистальні кінці є гідроксильними групами; і
- (e) введення в контакт монофункціонально активованого поліалкіленгліколю з принаймні одним біологічно активним компонентом в умовах, що сприяють ковалентному зв'язуванню названого монофункціонально активованого поліалкіленгліколю із названим біологічно активним компонентом, або
- (f) альтернативно, виконання дій етапу (e) перед виконанням дій етапу (d).

56. Спосіб за п. 55, який відрізняється тим, що зазначену дериватизуючу групу вибирають з групи, що складається з альдегіду та карбоксильної групи.

57. Спосіб за п. 55, який відрізняється тим, що зазначену блокуючу групу вибирають з групи, що складається з тритильної групи, арилоксильної групи та *t*-бутоксильної групи.

58. Спосіб відділення лінійного моногідроксиPEG-моноальдегіду від відповідного PEG-діальдегіду, що включає:

- (a) перетворення усіх гідроксильних груп на PEG-альдегіді на тритильні похідні;
- (b) відділення монотритилPEG-моноальдегіду від PEG-діальдегіду та будь-якого дитритилPEG шляхом хроматографії із оберненою фазою, та
- (c) перетворення монотритилPEG-моноальдегіду на моногідроксиPEG-моноальдегід шляхом гідролітичного вилучення тритильної групи у кислотному середовищі.

59. Спосіб за п. 58, який відрізняється тим, що зазначений альдегід або зазначені альдегіди перебувають у формі ацетальних похідних.

60. Кон'югат, отриманий у спосіб за п. 55.

61. Кон'югат за п. 60, який відрізняється тим, що зазначений кон'югат має зменшену або істотно зменшену антигенність порівняно із кон'югатом, що включає такий самий біологічно активний компонент, з'єднаний у тому самому місці чи місцях на біологічно активному компоненті із такою самою кількістю молекул поліалкіленгліколю такого самого розміру і лінійної чи розгалуженої структури, що містять алкоксильну групу на дистальному кінці, якщо поліалкіленгліколь є лінійним, або містять дві чи більше алкоксильних груп на дистальних кінцях, якщо поліалкіленгліколь є розгалуженим.

62. Кон'югат за п. 60, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленгліколь вибирають із групи, що складається з полі(етиленгліколю) та співполімеру етиленоксиду і пропіленоксиду.

63. Кон'югат за п. 60, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленглікольний компонент вибирають із групи, що складається з лінійного полі(етиленгліколю) та розгалуженого полі(етиленгліколю).

64. Кон'югат за п. 60, який відрізняється тим, що кожен зазначений поліалкіленгліколь має молекулярну масу від приблизно 1 кДа до приблизно 100 кДа.

65. Кон'югат за п. 64, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленгліколь має молекулярну масу від приблизно 2 кДа до приблизно 60 кДа.

66. Кон'югат за п. 65, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленгліколь має дві гілки, кожна із молекулярною масою від приблизно 2 кДа до приблизно 30 кДа.

67. Кон'югат за п. 66, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленгліколь має дві гілки, кожна із молекулярною масою від приблизно 5 кДа до приблизно 20 кДа.

68. Кон'югат за п. 65, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленгліколь має молекулярну

масу від приблизно 10 кДа до приблизно 20 кДа.

69. Кон'югат за п. 68, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленгліколь має молекулярну масу приблизно 12 кДа.

70. Кон'югат за п. 65, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленгліколь має молекулярну масу від приблизно 18 кДа до приблизно 60 кДа.

71. Кон'югат за п. 70, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленгліколь має молекулярну масу від приблизно 18 кДа до приблизно 22 кДа.

72. Кон'югат за п. 71, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленгліколь має молекулярну масу приблизно 20 кДа.

73. Кон'югат за п. 70, який відрізняється тим, що зазначений поліалкіленгліколь має молекулярну масу від приблизно 27 кДа до приблизно 33 кДа.

74. Кон'югат за п. 60, який відрізняється тим, що названий кон'югат включає від однієї до приблизно 100 ниток зазначеного поліалкіленгліколю.

75. Кон'югат за п. 74, який відрізняється тим, що названий кон'югат включає від приблизно однієї до приблизно п'яти ниток зазначеного поліалкіленгліколю.

76. Кон'югат за п. 75, який відрізняється тим, що названий кон'югат включає приблизно одну або приблизно дві нитки зазначеного поліалкіленгліколю.

77. Кон'югат за п. 74, який відрізняється тим, що названий кон'югат включає від приблизно п'яти до приблизно 100 ниток зазначеного поліалкіленгліколю.

78. Кон'югат за п. 60, який відрізняється тим, що зазначений монофункціонально активований поліалкіленгліколь, що використовується у синтезі названого кон'югата, вибирають із групи, що складається з гідроксиPEG-моноальдегіду та реакційноздатного складного ефіру гідроксиPEG-монокислоти.

79. Кон'югат за п. 60, який відрізняється тим, що зазначений монофункціонально активований поліалкіленгліколь, що використовується у синтезі названого кон'югата, має гідроксильну групу на своєму дистальному кінці у разі, якщо він лінійний, або по гідроксильній групі на кожному дистальному кінці у разі, якщо він розгалужений.

80. Кон'югат за п. 60, який відрізняється тим, що зазначений монофункціонально активований поліалкіленгліколь, що використовується в його синтезі, походить від лінійного дигідроксиPEG.

81. Кон'югат за п. 60, який відрізняється тим, що зазначений біологічно активний компонент вибирають з групи, яка складається з пептиду, білка, глікопротеїну, органічної сполуки, амін-вмісної сполуки, карбоксил-вмісної сполуки, гідроксил-вмісної сполуки та тіол-вмісної сполуки.

82. Кон'югат за п. 81, який відрізняється тим, що зазначений біологічно активний компонент вибирають з групи, яка складається з пептиду, білка та глікопротеїну.

83. Кон'югат за п. 82, який відрізняється тим, що зазначений пептид, білок або глікопротеїн вибирають з групи, яка складається з ферменту, сироваткового білка, сироваткового глікопротеїну, білка клітин крові, пігментного білка, гемоглобіну, вірусного білка, пептидного гормону, білкового гормону, глікопротеїнового гормону, гіпоталамічного вивільнюючого гормону, цитокіну, фактора росту та пептидів, білків і глікопротеїнів, міметичних або функціонуючих як антагоністи до будь-якого елемента з зазначеної вище групи.

84. Кон'югат за п. 83, який відрізняється тим, що зазначений сироватковий білок вибирають з групи, яка складається з альбуміну, імуноглобуліну, фактора згортання крові та пептидів, білків і глікопротеїнів, міметичних або функціонуючих як антагоністи до будь-якого з зазначених вище сироваткових білків.

85. Кон'югат за п. 83, який відрізняється тим, що зазначений пептидний гормон, білковий гормон або глікопротеїновий гормон вибирають з групи, яка складається з антидіуретичного гормону, хоріонічного гонадотропіну, лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону, інсуліну, пролактину, соматомедину, гормону росту, тиреостимулюючого гормону, плацентарного лактогену та пептидів, білків і глікопротеїнів, міметичних або функціонуючих як антагоністи до будь-якого з зазначених вище гормонів.

86. Кон'югат за п. 83, який відрізняється тим, що зазначений фактор росту вибирають з групи, яка складається з колонієстимулюючого фактора, фактора росту епідермісу, фактора росту фібробластів,

інсулінподібного фактора росту, трансформуючого фактора росту, похідного фактора росту тромбоцитів, фактора росту нервів, фактора росту гепатитів, нейротрофічного фактора, ціліарного нейротрофічного фактора, нейротрофічного фактора мозкового походження, гліального нейротрофічного фактора або кісткового морфогенетичного пептиду та пептидів, білків і глікопротеїнів, міметичних або функціонуючих як антагоністи до будь-якого з зазначених вище факторів росту.

87. Кон'югат за п. 83, який відрізняється тим, що зазначений цитокін вибирають з групи, яка складається з еритропоєтину, лімфокіну, інтерлейкіну, інтерферону, фактора некрозу пухлини, фактора інгібування лейкемії та тромбопоєтину та пептидів, білків і глікопротеїнів, міметичних або функціонуючих як антагоністи до будь-якого з зазначених вище цитокінів.

88. Кон'югат за п. 83, який відрізняється тим, що зазначений цитокін вибирають з групи, яка складається з гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора та його фрагментів, варіантів і похідних.

89. Кон'югат за п. 83, який відрізняється тим, що зазначений фермент вибирають з групи, що складається з вуглевод-специфічного ферменту, протеолітичного ферменту, оксидоредуктази, трансферази, гідролази, ліази, ізомерази та лігази.

90. Кон'югат за п. 89, який відрізняється тим, що зазначений фермент-оксидоредуктаза являє собою уриказу.

91. Кон'югат за п. 89, який відрізняється тим, що зазначений протеолітичний фермент являє собою активатор плазміногена.

92. Кон'югат за п. 82, який відрізняється тим, що зазначений пептид, білок або глікопротеїн є алергеном.

93. Кон'югат за п. 60, який відрізняється тим, що зазначена біологічно активна сполука є таксаном або його похідною.

94. Кон'югат за п. 60, який відрізняється тим, що зазначена біологічно активна сполука є антибіотиком або його похідною.

95. Фармацевтична композиція, яка містить кон'югат за п. 60 та фармацевтично прийнятний наповнювач або носій.

96. Набір, що включає кон'югат за п. 1.

97. Набір, що включає фармацевтичну композицію за п. 39.

98. Набір, що включає кон'югат за п. 60.

99. PEG-ліпосомна композиція, яка відрізняється тим, що PEG компонент не має алкоксильної групи на жодному кінці, і кожна молекула PEG приєднана до єдиної ліпідної молекули в одному місці на ліпідній молекулі та молекулі PEG.

100. Композиція за п. 99, яка відрізняється тим, що зазначене місце приєднання являє собою аміногрупу фосфатиділетаноламіну.

101. Композиція за п. 99, яка відрізняється тим, що зазначене місце приєднання являє собою гідроксильну групу діацилгліцерину.

102. Композиція за п. 99, яка відрізняється тим, що зазначена композиція має зменшену або істотно зменшену імунореактивність порівняно з PEG-ліпосомною композицією, що містить принаймні один алкоксиPEG або PEG, приєднаний до ліпиду у більш ніж одному місці або до більш ніж однієї молекули ліпиду.