

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 19 年 6 月 28 日 (2007.6.28)

【公表番号】特表 2007-500747 (P2007-500747A)

【公表日】平成 19 年 1 月 18 日 (2007.1.18)

【年通号数】公開・登録公報 2007-002

【出願番号】特願 2006-533125 (P2006-533125)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4965 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

C 0 7 D 241/08 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 5/14 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 D 241/20 (2006.01)

C 0 7 D 241/36 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/4965

A 6 1 K 39/395

A 6 1 K 37/02

C 0 7 D 241/08

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 37/00

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 5/14

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 7/06

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 21/04

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 35/00
 C 0 7 D 241/20
 C 0 7 D 241/36

【手続補正書】

【提出日】平成19年5月10日(2007.5.10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

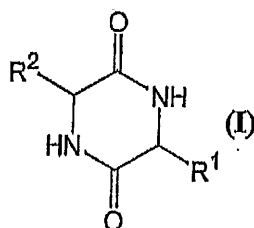
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式：

【化1】



を有するジケトピペラジンまたはその生理学的に受容可能な塩の有効量を、該ジケトピペラジンまたはその塩を必要とする動物に投与する工程を含む、T細胞媒介性疾患を処置する方法であって、

ここで：

R^1 および R^2 は同一であっても異なってもよく、 R^1 および R^2 の各々は、

(a) アミノ酸の側鎖であって、該アミノ酸がグリシン、アラニン、バリン、ノルバリン、 α -アミノイソ酪酸、2,4-ジアミノ酪酸、2,3-ジアミノ酪酸、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、セリン、ホモセリン、スレオニン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、リジン、ヒドロキシリジン、ヒスチジン、アルギニン、ホモアルギニン、シトルリン、フェニルアラニン、p-アミノフェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、チロキシン、システイン、ホモシステイン、メチオニン、ペニシラミン、またはオルニチンであるが、 R^1 がアスパラギンまたはグルタミンの側鎖である場合は、 R^2 はリジンまたはオルニチンの側鎖ではあり得ず、 R^1 がリジンまたはオルニチンの側鎖の場合は、 R^2 はアスパラギンまたはグルタミンの側鎖ではあり得ない、アミノ酸の側鎖であるか；

(b) R^1 は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ もしくは $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ であり、かつ隣接する環窒素と一緒にあってプロリンもしくはヒドロキシプロリンを形成するか、 R^2 は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ もしくは $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ であり、かつ隣接する環窒素と一緒にあってプロリンもしくはヒドロキシプロリンを形成するか、または、 R^1 および R^2 の両方がそれぞれ独立して $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ もしくは $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ であり、かつ隣接する環窒素と一緒にあってプロリンもしくはヒドロキシプロリンを形成するか；あるいは

(c) アミノ酸側鎖の誘導体であって、ここで、該アミノ酸は上記(a)に記載のアミノ酸の1つであり、該誘導体化された側鎖は、以下：

(i) - NHR^3 基または - $\text{N}(\text{R}^3)_2$ 基に置き換えられた - NH_2 基であって、ここで、 R^3 の各々は独立して、置換されたまたは非置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールであってもよい、- NHR^3 基または - $\text{N}(\text{R}^3)_2$ 基に置き換えられた - NH_2 基、

(i i) - OPO_3H_2 基または - OR^3 基に置き換えられた - OH 基であって、ここで、 R^3 の各々は独立して、置換されたまたは非置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールであってもよい、- OPO_3H_2 基または - OR^3 基に置き換えられた - OH 基

(i i i) - COOR^3 基に置き換えられた - COOH 基であって、ここで、 R^3 の各々は独立して、置換されたまたは非置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールであってもよい、- COOR^3 基に置き換えられた - COOH 基、

(i v) - $\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 基に置き換えられた - COOH 基であって、 R^4 の各々は独立して、Hあるいは置換されたまたは非置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールであってもよい、- $\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 基に置き換えられた - COOH 基、

(v) - $\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$ または - $\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$ に置き換えられた - SH 基、

(v i) - $\text{CH}(\text{NH}_2)-$ または - $\text{CH}(\text{OH})-$ 基に置き換えられた - CH_2- 基、

(v i i) - CH_2-NH_2 または - CH_2-OH 基に置き換えられた - CH_3 基、

および / または

(v i i i) ハロゲンに置き換えられた炭素原子に結合している H を有する、方法。

【請求項 2】

上記 T 細胞媒介性疾患が、組織不適合性、移植片対宿主疾患、所望されない遅延型超過敏反応、T 細胞媒介性肺疾患または自己免疫疾患である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

上記 T 細胞媒介性疾患が、多発性硬化症、神経炎、多発性筋炎、乾癬、白斑、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、I 型糖尿病、自己免疫性膵炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、セリアック病、糸球体腎炎、強皮症、サルコイドーシス、自己免疫性甲状腺疾患、橋本甲状腺炎、甲状腺機能亢進症、重症筋無力症、アジソン病、自己免疫性ぶどう膜網膜炎、尋常性天疱瘡、原発性胆汁性肝硬変、悪性貧血または結合線維組織増殖症候群である、請求項 1 に記載の方法。

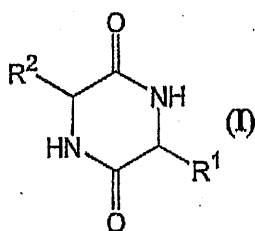
【請求項 4】

上記 T 細胞媒介性疾患が、肺線維症または特発性肺線維症である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

以下の式：

【化 2】



を有するジケトピペラジンまたはその生理学的に受容可能な塩の有効量を、該ジケトピペラジンまたはその塩を必要とする動物に投与する工程を含む、T細胞の活性化を抑制する方法であって、

ここで：

R^1 および R^2 は同一であっても異なってもよく、 R^1 および R^2 の々は、

(a) アミノ酸の側鎖であって、該アミノ酸がグリシン、アラニン、バリン、ノルバリン、アミノイソ酪酸、2,4-ジアミノ酪酸、2,3-ジアミノ酪酸、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、セリン、ホモセリン、スレオニン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、リジン、ヒドロキシリジン、ヒスチジン、アルギニン、ホモアルギニン、シトルリン、フェニルアラニン、pアミノフェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、チロキシン、システイン、ホモシステイン、メチオニン、ペニシラミン、またはオルニチンであるが、 R^1 がアスパラギンまたはグルタミンの側鎖である場合は、 R^2 はリジンまたはオルニチンの側鎖ではあり得ず、 R^1 がリジンまたはオルニチンの側鎖の場合は、 R^2 はアスパラギンまたはグルタミンの側鎖ではあり得ない、アミノ酸の側鎖であるか；

(b) R^1 は $-CH_2-CH_2-CH_2-$ もしくは $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ であり、かつ隣接する環窒素と一緒にあってプロリンもしくはヒドロキシプロリンを形成するか、 R^2 は $-CH_2-CH_2-CH_2-$ もしくは $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ であり、かつ隣接する環窒素と一緒にあってプロリンもしくはヒドロキシプロリンを形成するか、または、 R^1 および R^2 の両方がそれぞれ独立して $-CH_2-CH_2-CH_2-$ もしくは $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ であり、かつ隣接する環窒素と一緒にあってプロリンもしくはヒドロキシプロリンを形成するか；あるいは

(c) アミノ酸側鎖の誘導体であって、ここで、該アミノ酸は上記(a)に記載のアミノ酸の1つであり、該誘導体化された側鎖は、以下：

(i) $-NHR^3$ 基または $-N(R^3)_2$ 基に置き換えられた $-NH_2$ 基であって、ここで、 R^3 の各々は独立して、置換されたまたは非置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールであってもよい、 $-NHR^3$ 基または $-N(R^3)_2$ 基に置き換えられた $-NH_2$ 基、

(ii) $-OPO_3H_2$ 基または $-OR^3$ 基に置き換えられた $-OH$ 基であって、ここで、 R^3 の各々は独立して、置換されたまたは非置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールであってもよい、 $-OPO_3H_2$ 基または $-OR^3$ 基に置き換えられた $-OH$ 基

(iii) $-COOR^3$ 基に置き換えられた $-COOH$ 基であって、ここで、 R^3 の各々は独立して、置換されたまたは非置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールであってもよい、 $-COOR^3$ 基に置き換えられた $-COOH$ 基、

(iv) $-CON(R^4)_2$ 基に置き換えられた $-COOH$ 基であって、 R^4 の各々は独立して、Hあるいは置換されたまたは非置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテ

ロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールであってもよい、 $-CON(R^4)_2$ 基に置き換えられた $-COOH$ 基、

(v) $-S-S-CH_2-CH(NH_2)-COOH$ または $-S-S-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-COOH$ に置き換えられた $-SH$ 基、

(vi) $-CH(NH_2)-$ または $-CH(OH)-$ 基に置き換えられた $-CH_2-$ 基、

(vii) $-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-OH$ 基に置き換えられた $-CH_3$ 基、

および / または

(viii) ハロゲンに置き換えられた炭素原子に結合している H

を有する、

方法。

【請求項 6】

R^1 、 R^2 またはその両方が、アスパラギン酸の側鎖、グルタミン酸の側鎖またはアスパラギン酸もしくはグルタミン酸の側鎖の誘導体であり、ここで、 $-COOH$ 基は $-COOR^3$ 基または $-CON(R^4)_2$ 基に置き換えられた、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

R^1 が アスパラギン酸の側鎖またはアスパラギン酸の側鎖の誘導体であり、ここで、 $-COOH$ 基は $-COOR^3$ 基または $-CON(R^4)_2$ 基に置き換えられており、 R^2 はアラニンの側鎖である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

R^1 が アスパラギン酸の側鎖またはアスパラギン酸の側鎖の誘導体であり、ここで、 $-COOH$ 基は $-COOR^3$ 基または $-CON(R^4)_2$ 基に置き換えられており、 R^2 はチロシンの側鎖である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

R^1 が グルタミン酸の側鎖またはグルタミン酸の側鎖の誘導体であり、ここで、 $-COOH$ 基は $-COOR^3$ 基または $-CON(R^4)_2$ 基に置き換えられており、 R^2 はアラニンの側鎖である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 10】

R^1 が グルタミン酸の側鎖またはグルタミン酸の側鎖の誘導体であり、ここで、 $-COOH$ 基は $-COOR^3$ 基または $-CON(R^4)_2$ 基に置き換えられており、 R^2 がチロシンの側鎖である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 11】

R^1 が アスパラギン酸またはグルタミン酸の側鎖であり、 R^2 がアラニンの側鎖である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 12】

R^1 が アスパラギン酸またはグルタミン酸の側鎖であり、 R^2 がチロシンの側鎖である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 13】

R^1 および R^2 の両方が 疎水性側鎖または疎水性側鎖の誘導体である、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

請求項 13 に記載の方法であって、ここで：

(a) R^1 および R^2 は同一であっても異なってもよく、 R^1 および R^2 の々は、グリシン、アラニン、バリン、ノルバリン、 α -アミノイソ酪酸、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシンまたはフェニルアラニンの側鎖であるか；

(b) R^1 は $-CH_2-CH_2-CH_2-$ であり、かつ隣接する環窒素と一緒になってプロリンを形成し、 R^2 は $-CH_2-CH_2-CH_2-$ であり、かつ隣接する環窒素と一緒になってプロリンを形成するか；あるいは

(c) R^1 は、グリシン、アラニン、バリン、ノルバリン、 α -アミノイソ酪酸、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシンまたはフェニルアラニンの側鎖であり、 R^2 は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり、かつ隣接する環窒素と一緒になってプロリンを形成する方法。

【請求項 15】

R^1 はグリシンの側鎖であり、 R^2 はロイシンの側鎖である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

R^1 は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり、かつ隣接する環窒素と一緒になってプロリンを形成し、 R^2 はフェニルアラニンの側鎖である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 17】

R^1 は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり、かつ隣接する環窒素と一緒になってプロリンを形成し、 R^2 はアラニンの側鎖である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 18】

R^1 、 R^2 またはその両方が、メチオニンの側鎖、アルギニンの側鎖、またはメチオニンの側鎖もしくはアルギニンの側鎖の誘導体である、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

R^1 がメチオニンの側鎖であり、 R^2 がアルギニンの側鎖である、請求項 18 に記載の方法。

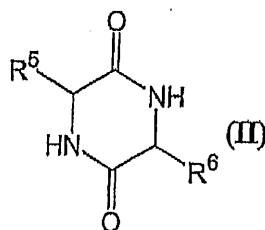
【請求項 20】

上記動物がヒトである、請求項 1 から 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

薬学的に受容可能な担体、および、以下の式：

【化 3】



を有するジケトピペラジンまたはその生理学的に受容可能な塩を含む薬学的組成物であって、

ここで：

R^5 および R^6 は同一であっても異なってもよく、 R^5 および R^6 の々は、

(a) アミノ酸の側鎖であって、該アミノ酸がグリシン、アラニン、バリン、ノルバリン、 α -アミノイソ酪酸、2,4-ジアミノ酪酸、2,3-ジアミノ酪酸、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、セリン、ホモセリン、スレオニン、リジン、ヒドロキシリジン、ヒスチジン、アルギニン、ホモアルギニン、シトルリン、フェニルアラニン、p-アミノフェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、チロキシン、またはオルニチンであるが、 R^5 がアスパラギンまたはグルタミンの側鎖である場合は、 R^6 はリジンまたはオルニチンの側鎖ではあり得ず、 R^5 がリジンまたはオルニチンの側鎖の場合は、 R^6 はアスパラギンまたはグルタミンの側鎖ではあり得ない、アミノ酸の側鎖であるか；

(b) R^5 は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ もしくは $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ であり、かつ隣接する環窒素と一緒になってプロリンもしくはヒドロキシプロリンを形成するか、 R^6 は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ もしくは $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$

- であり、かつ隣接する環窒素と一緒にあってプロリンもしくはヒドロキシプロリンを形成するか、または、 R^5 および R^6 の両方がそれぞれ独立して $-CH_2-CH_2-CH_2-$ - もしくは $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ であり、かつ隣接する環窒素と一緒にあってプロリンもしくはヒドロキシプロリンを形成するか；あるいは

(c) アミノ酸側鎖の誘導体であって、ここで、該アミノ酸は上記 (a) に記載のアミノ酸の 1 つであり、該誘導体化された側鎖は、以下：

(i) $-NHR^3$ 基または $-N(R^3)_2$ 基に置き換えられた $-NH_2$ 基であって、ここで、 R^3 の各々は独立して、置換されたまたは非置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールであってもよい、 $-NHR^3$ 基または $-N(R^3)_2$ 基に置き換えられた $-NH_2$ 基、

(ii) $-OPO_3H_2$ 基または $-OR^3$ 基に置き換えられた $-OH$ 基であって、ここで、 R^3 の各々は独立して、置換されたまたは非置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールであってもよい、 $-OPO_3H_2$ 基または $-OR^3$ 基に置き換えられた $-OH$ 基、

(iii) $-CH(NH_2)-$ または $-CH(OH)-$ 基に置き換えられた $-CH_2-$ 基、

(iv) $-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-OH$ 基に置き換えられた $-CH_3$ 基、

および / または

(v) ハロゲンに置き換えられた炭素原子に結合している H を有する、

薬学的組成物。

【請求項 22】

R^5 および R^6 の両方が疎水性側鎖または疎水性側鎖の誘導体である、請求項 21 に記載の薬学的組成物。

【請求項 23】

請求項 22 に記載の薬学的組成物であって、ここで：

(a) R^5 および R^6 は同一であっても異なってもよく、 R^5 および R^6 の々は、グリシン、アラニン、バリン、ノルバリン、 α -アミノイソ酪酸、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシンまたはフェニルアラニンの側鎖であるか；

(b) R^5 は $-CH_2-CH_2-CH_2-$ であり、かつ隣接する環窒素と一緒にあってプロリンを形成し、 R^6 は $-CH_2-CH_2-CH_2-$ であり、かつ隣接する環窒素と一緒にあってプロリンを形成するか；あるいは

(c) R^5 は、グリシン、アラニン、バリン、ノルバリン、 α -アミノイソ酪酸、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシンまたはフェニルアラニンの側鎖であり、 R^6 は $-CH_2-CH_2-CH_2-$ であり、かつ隣接する環窒素と一緒にあってプロリンを形成する

組成物。

【請求項 24】

R^5 はグリシンの側鎖であり、 R^6 はロイシンの側鎖である、請求項 23 に記載の薬学的組成物。

【請求項 25】

R^5 は $-CH_2-CH_2-CH_2-$ であり、かつ隣接する環窒素と一緒にあってプロリンを形成し、 R^6 はフェニルアラニンの側鎖である、請求項 23 に記載の薬学的組成物。

【請求項 26】

R^5 は $-CH_2-CH_2-CH_2-$ であり、かつ隣接する環窒素と一緒にあってプロリンを形成し、 R^6 はアラニンの側鎖である、請求項 23 に記載の薬学的組成物。

【請求項 27】

R⁵、R⁶、またはその両方が、メチオニンの側鎖、アルギニンの側鎖またはメチオニンの側鎖もしくはアルギニンの側鎖の誘導体である、請求項 2 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 8】

R⁵ がメチオニンの側鎖であり、R⁶ がアルギニンの側鎖である、請求項 2 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 9】

有効量の薬学的組成物を、該薬学的組成物を必要とする動物に投与する工程を包含する T 細胞媒介性疾患を処置する方法であって、該薬学的組成物は、該動物において正常に見出されるタンパク質またはペプチドを含み、該薬学的組成物が該タンパク質またはペプチドから誘導される少なくとも 1 つのジケトピペラジンをまた含むように該タンパク質またはペプチドが処置される、方法。

【請求項 3 0】

有効量の薬学的組成物を、該薬学的組成物を必要とする動物に投与する工程を包含する T 細胞の活性化を抑制する方法であって、該薬学的組成物は、該動物において正常に見出されるタンパク質またはペプチドを含み、該薬学的組成物が該タンパク質またはペプチドから誘導される少なくとも 1 つのジケトピペラジンをまた含むように該タンパク質またはペプチドが処置される、方法。

【請求項 3 1】

上記タンパク質がアルブミン、免疫グロブリンまたはエリスロポエチンである、請求項 2 9 または 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

上記薬学的組成物が経口投与される、請求項 2 9 から 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 3】

上記動物がヒトであり、上記タンパク質またはペプチドがヒトタンパク質またはヒトペプチドである、請求項 2 9 から 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 4】

ジケトピペラジンの形成を効率的に生じさせる条件下でタンパク質またはペプチドの溶液を加熱する工程を含む、ジケトピペラジンを合成する方法。

【請求項 3 5】

上記溶液が 6 0 で 4 日間加熱される、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

タンパク質またはペプチドの溶液を酵素に接触させる工程を含む、ジケトピペラジンを合成する方法であって、該酵素は、ジケトピペラジンを効率的に生成させる条件下で該タンパク質またはペプチドの N 末端の 2 つのアミノ酸または C 末端の 2 つのアミノ酸を切断する、方法。

【請求項 3 7】

上記酵素がジベプチジルベプチダーゼまたはカルボキシベプチダーゼである、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

上記タンパク質がアルブミン、免疫グロブリンまたはエリスロポエチンである、請求項 3 4 から 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 9】

ジケトピペラジンが上記溶液から精製される、請求項 3 4 から 3 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 0】

タンパク質またはペプチドの改善された薬学的組成物であって、該改善が該組成物におけるジケトピペラジンの減量を含む、薬学的組成物。

【請求項 4 1】

上記タンパク質がアルブミン、免疫グロブリンまたはエリスロポエチンである、請求項

4 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 2】

タンパク質またはペプチドの改善された薬学的組成物を生成する方法であって、該組成物中に存在する少なくともいくつかのジケトピペラジンを該組成物から取り除く工程を含む、方法。

【請求項 4 3】

上記タンパク質がアルブミン、免疫グロブリンまたはエリスロポエチンである、請求項 4 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 4】

タンパク質またはペプチドの改善された薬学的組成物を生成する方法であり、ジケトピペラジンの量が増加するように該タンパク質またはペプチドの溶液を処置する工程を含む、改善された薬学的組成物を生成する方法。

【請求項 4 5】

上記溶液がジケトピペラジンを形成するのに有効な状況下で加熱される、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

上記溶液が 6 0 で 4 日間加熱される、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

上記溶液が、ジケトピペラジンを生成するのに有効な状況下でタンパク質またはペプチドの 2 N 末端または 2 C 末端アミノ酸を開裂する酵素と接触している、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 8】

上記酵素がジペプチジルペプチダーゼまたはカルボキシペプチダーゼである、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 4 9】

上記タンパク質がアルブミン、免疫グロブリンまたはエリスロポエチンである、請求項 4 4 から 4 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 0】

タンパク質またはペプチドの薬学的組成物であって、該改善が該組成物におけるジケトピペラジンの増量を含む、薬学的組成物。

【請求項 5 1】

上記タンパク質がアルブミン、免疫グロブリンまたはエリスロポエチンである、請求項 5 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5 2】

経口投与に好適な、請求項 5 0 または 5 1 に記載の組成物。