

权利要求

1、式 B 的化合物，或其药学上可接受的盐、酰胺或酯：

[Acy-(L1)_r-(L2)_q]-G1 (B)，

其中 G1 为在对应于 GLP-1(7-37)(SEQ ID NO: 1)的位置 34 处具有 Arg 及位置 8 处具有 Ala 或 Gly 的 GLP-1 类似物，[Acy-(L1)_r-(L2)_q]是连接至所述 GLP-1 类似物的位置 26 的 Lys 残基的 ε 氨基上的取代基，其中

r 为 1-10 的整数，q 为 0 或 1-10 的整数；

Acy 是包含 20-24 个碳原子的脂肪族二酸，其中在形式上羟基已从所述脂肪族二酸的羧基之一中去除；

L1 是选自下述的氨基酸残基：γGlu、αGlu、βAsp、αAsp、γ-D-Glu、α-D-Glu、β-D-Asp 或 α-D-Asp；

L2 是中性的、包含亚烷基二醇的氨基酸残基；

Acy、L1、和 L2 之间以酰胺键连接；和

L1 和 L2 在式(B)中出现的顺序可以独立地互换。

2、如权利要求 1 所述的化合物，其中，

G1 为 [Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37) (SEQ ID NO: 2) 肽或 [Arg34]GLP-1-(7-37) (SEQ ID NO: 3) 肽，优选为 [Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽；和/或

r 为 1、2、3、4、5 或 6，优选地，r 为 1、2、3 或 4，优选地，r 为 1 或 2，优选地，r 为 1；和/或

q 为 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8，优选地，q 为 0、1、2、3 或 4，更优选，q 为 0、1、或 2；和/或

Acy 是包含 20-23 个碳原子的脂肪族二酸，优选 Acy 是包含 20、21、或 22 个碳原子的脂肪族二酸。

3、如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中，

L2 是：
 -HN-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-CH₂-CO-、
 -HN-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-CO-、
 -HN-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-C
 O-、
 -HN-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-
 (CH₂)₂-O-(CH₂)₂-CO-、-HN-(CH₂)₃-O-(CH₂)₄-O-(CH₂)₃-NH-CO-、
 -HN-(CH₂)₃-O-(CH₂)₄-O-(CH₂)₃-NH-CO-CH₂-O-CH₂-CO-、

-HN-(CH₂)₃-O-(CH₂)₄-O-(CH₂)₃-NH-CO-(CH₂)₂-CO-、
 -HN-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-CH₂-CO-CH₂-O-CH₂-CO-、
 -HN-(CH₂)₃-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-NH-CO-(CH₂)₂-CO-、
 -HN-(CH₂)₃-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-NH-CO-CH₂-O-CH₂-CO-、
 -HN-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-NH-CO-(CH₂)₂-CO-、
 -HN-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-NH-CO-CH₂-O-CH₂-CO-、
 -HN-(CH₂)₃-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-NH-CO-CH₂-O-CH₂-CO-、
 -HN-(CH₂)₃-O-(CH₂)₃-O-CH₂-CO-、或 -HN-(CH₂)₄-O-(CH₂)₄-O-CH₂-CO-；
 优选 L2 是 -HN-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-CH₂-CO-； 和/或

L1 选自 γ Glu 或 β Asp，优选 L1 为 γ Glu； 和/或

Acy 是 HOOC-(CH₂)₁₈-CO-、HOOC-(CH₂)₁₉-CO-、HOOC-(CH₂)₂₀-CO-、
 HOOC-(CH₂)₂₁-CO- 或 HOOC-(CH₂)₂₂-CO-， 优选地， Acy 是
 HOOC-(CH₂)₁₈-CO-、HOOC-(CH₂)₂₀-CO-或 HOOC-(CH₂)₂₂-CO-。

4、如权利要求 1-3 任一项所述的化合物，其中，式(B)中 Acy、L1、
 和 L2 之间依次以酰胺键连接，L2 的 C 末端连接至所述 GLP-1 类似物的
 位置 26 的 Lys 残基的 ϵ 氨基上。

5、如权利要求 1 所述的化合物，所述化合物选自下述化合物：

N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(19-羧基十九烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙氧基)乙氧基]乙氧基)乙氧基][Gly8，
 Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙氧基][Gly8， Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙氧基)乙氧基]乙氧基)乙氧基][Gly8，
 Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[21-羧基二十一烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙氧基][Gly8， Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(23-羧基二十三烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙氧基)乙氧基]乙氧基)乙氧基][Gly8，
 Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[23-羧基二十三烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙氧基][Gly8， Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -(23-羧基二十三烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Gly8，
 Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -(19-羧基十九烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(19-羧基十九烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[21-羧基二十一烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(23-羧基二十三烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[23-羧基二十三烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -(23-羧基二十三烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -(19-羧基十九烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(20-羧基二十烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[20-羧基二十烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(22-羧基二十二烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[22-羧基二十二烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -(20-羧基二十烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -(22-羧基二十二烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(20-羧基二十烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[20-羧基二十烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(22-羧基二十二烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[22-羧基二十二烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -(20-羧基二十烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Arg34]GLP-1-(7-37)肽、或

N- ϵ^{26} -(22-羧基二十二烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Arg34]GLP-1-(7-37)肽；

优选，所述化合物选自下述化合物：

N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(19-羧基十九烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -(19-羧基十九烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -(19-羧基十九烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、或

N-ε²⁶-[2-(2-[2-(4-[21-羧基二十一烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽。

6、药物制剂，所述药物制剂包含权利要求 1-5 任一项所述的化合物和可药用赋形剂。

7、如权利要求 6 所述的药物制剂，所述可药用赋形剂选自缓冲剂、防腐剂、等渗剂、稳定剂和螯合剂中的一种或多种；优选所述可药用赋形剂为缓冲剂、防腐剂和等渗剂。

8、如权利要求 6-7 任一项所述的药物制剂，其中所述等渗剂选自氯化钠、丙二醇、甘露醇、山梨醇、甘油、葡萄糖和木糖醇的一种或多种，优选为丙二醇、甘露醇或氯化钠；和/或

所述防腐剂选自苯酚、间甲酚、对-羟基苯甲酸甲酯、对-羟基苯甲酸丙酯、2-苯氧乙醇、对-羟基苯甲酸丁酯、2-苯乙醇、和苯甲醇中的一种或多种，优选为苯酚或间甲酚；和/或

所述缓冲剂选自醋酸钠、碳酸钠、柠檬酸盐、甘氨酸、组氨酸、甘氨酸、赖氨酸、精氨酸、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸钠，和三(羟甲基)-氨基甲烷中的一种或多种，优选为醋酸钠、柠檬酸盐、磷酸二氢钠、或磷酸氢二钠。

9、如权利要求 6-8 任一项所述的药物制剂，其中，所述制剂的 pH 为约 6.0 至约 10.0，优选为约 6.5 至约 10.0，优选为约 6.5 至约 9.5，优选为约 6.5 至约 8.5，更优选为约 7.0 至约 8.5、更优选为约 7.0 至约 8.1、进一步优选为约 7.3 至约 8.1。

10、药物制剂，含有如下成分：

约 0.1-1.2 mM、优选约 0.2-1 mM、优选约 0.3-0.7mM、更优选约 0.48 -0.6mM 的权利要求 1-5 任一项所述的化合物；

约 10-1500mM、优选约 13-800 mM、优选约 65-400 mM 、优选约 90-240 mM、优选约 150-250mM、优选约 180-200mM、更优选约 183-195mM 的等渗剂，优选，所述等渗剂选自丙二醇、甘油、甘露醇或氯化钠中的一种或多种；

约 1-200 mM、优选约 5-150 mM、优选约 10-100mM、优选约 20-85mM、优选约 30-75mM、优选约 45-60mM、更优选约 50-60mM 的防腐剂，优选，所述防腐剂选自苯酚或间甲酚中的一种或多种；

约 3-35 mM、优选约 5-20mM、更优选约 5-15mM、更优选约 7-10mM 的缓冲剂，所述缓冲剂选自醋酸钠、柠檬酸盐、磷酸二氢钠或磷酸氢二钠中的一种或多种；和

所述药物制剂的 pH 为约 6.0 至约 10.0, 优选为约 6.5 至约 9.5, 优选为约 6.5 至约 8.5, 更优选为约 7.0 至约 8.5、更优选为约 7.0 至约 8.1、进一步优选为约 7.3 至约 8.1。

11、药物制剂, 其包含:

约 0.3-0.7mM、更优选为约 0.48-0.6mM 的 N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙氧基)乙氧基]乙氧基)乙氧基]乙氧基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37) 肽或 N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙氧基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽;

约 180-200mM、更优选约 183-195mM 的丙二醇;

约 45-60mM、更优选约 50-60mM 的苯酚;

约 5-15mM 的缓冲剂, 优选约 7-10mM 的磷酸氢二钠; 和

所述药物制剂的 pH 为约 6.5 至约 8.5, 更优选为约 7.0 至约 8.5、进一步优选为约 7.3 至约 8.3。

12、药物制剂, 其包含:

约 0.5mM 的 N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙氧基)乙氧基]乙氧基)乙氧基]乙氧基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽或 N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙氧基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽;

约 184 mM 的丙二醇;

约 58.5 mM 的苯酚;

约 10mM 的磷酸氢二钠; 和

所述药物制剂的 pH 为约 6.5 至约 8.5, 更优选为约 7.0 至约 8.5、更优选为约 7.0 至约 8.1、进一步优选为约 7.3 至约 8.1。

13、药物制剂, 其包含:

约 2.0mg/ml 的 N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙氧基)乙氧基]乙氧基)乙氧基]乙氧基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽或 N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(4-[19-羧基十九烷酰基氨基]-4(S)-羧基丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙氧基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽;

约 14mg/ml 的丙二醇;

约 5.5 mg/ml 的苯酚;

约 1.42mg/ml 的磷酸氢二钠；和

所述药物制剂的 pH 为约 6.5 至约 8.5，更优选为约 7.0 至约 8.5、更优选为约 7.0 至约 8.1、进一步优选为约 7.3 至约 8.1。

14、药物组合物，所述药物组合物包含权利要求 1-5 任一项所述的化合物、和酰化胰岛素，优选，所述酰化胰岛素是 B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-OEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-2xOEG), desB30 人胰岛素；或 B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-12xPEG), desB30 人胰岛素；

更优选，所述酰化胰岛素为下述酰化胰岛素，所述酰化胰岛素的胰岛素母体为天然存在的胰岛素或胰岛素类似物，且包含至少一个赖氨酸残基，所述酰化胰岛素的酰基部分与所述胰岛素母体的赖氨酸残基或 N-末端氨基酸残基的氨基相连接，所述酰基部分如式(A)所示：

III-(II)_m-(I)_n (A)，

其中，

m 为 0 或 1-10 的整数，n 为 5-30（优选 5-20）的整数；

I 是中性的、包含亚烷基二醇的氨基酸残基；

II 是酸性的氨基酸残基；

III 是包含 20-24 个碳原子的脂肪族二酸，其中在形式上羟基已从所述脂肪族二酸的羧基之一中去除；

III、II、和 I 之间以酰胺键连接；和

II 和 I 在式(A)中出现的顺序可以独立地互换。

15、如权利要求 14 所述的药物组合物，其中，

n 为 5-15 的整数，优选地，n 为 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14，优选地，n 为 5、6、7、8、9、10、11 或 12，优选地，n 为 5、6、7、8、9、或 10，优选地，n 为 5、6、7、8 或 9，优选地，n 为 5、6、7、或 8；和/或

m 为 1-6 的整数，优选地，m 为 1、2、3、或 4，优选地，m 为 1 或 2，优选地，m 为 1；和/或

III 是包含 20-23 个碳原子的脂肪族二酸，优选 III 是包含 20、21、或 22 个碳原子的脂肪族二酸，其中在形式上羟基已从所述脂肪族二酸的羧基之一中去除；和/或

所述胰岛素母体包含一个赖氨酸残基。

16、如权利要求 14 或 15 所述的药物组合物，其中，

I 是：
 $-\text{HN}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、
 $-\text{HN}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-$ 、
 $-\text{HN}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ 、
 $-\text{HN}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$
 $(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-$ 、 $-\text{HN}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{CO}-$ 、
 $-\text{HN}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、
 $-\text{HN}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-$ 、
 $-\text{HN}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、
 $-\text{HN}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-$ 、
 $-\text{HN}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、
 $-\text{HN}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-$ 、
 $-\text{HN}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、
 $-\text{HN}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、
 $-\text{HN}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、或 $-\text{HN}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ ；
 优选 I 是 $-\text{HN}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ ；和/或

II 是选自下述的氨基酸残基： γGlu 、 αGlu 、 βAsp 、 αAsp 、 $\gamma\text{-D-Glu}$ 、 $\alpha\text{-D-Glu}$ 、 $\beta\text{-D-Asp}$ 或 $\alpha\text{-D-Asp}$ ；和/或

III 是 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO}-$ 、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{19}-\text{CO}-$ 、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CO}-$ 、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{21}-\text{CO}-$ 或 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{22}-\text{CO}-$ 。

17、如权利要求 14-16 任一项所述的药物组合物，其中，式(A)通过 I 的 C 末端与所述胰岛素母体的赖氨酸残基或 N-末端氨基酸残基的氨基连接。

18、如权利要求 14-17 任一项所述的药物组合物，其中，所述酰基部分与所述胰岛素母体的赖氨酸残基的 ϵ 氨基相连接。

19、如权利要求 14-18 任一项所述的药物组合物，其中，所述胰岛素母体的赖氨酸残基位于 B29 位处。

20、如权利要求 14-19 任一项所述的药物组合物，其中，所述胰岛素母体选自下述胰岛素或胰岛素类似物： desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, desB30 人胰岛素；A14E, B16E, B25H, desB30 人胰岛素；人胰岛素；A21G 人胰岛素；A21G, desB30 人胰岛素；或 B28D 人胰岛素。

21、如权利要求 14 所述的药物组合物，其中，所述酰化胰岛素选自下述胰岛素： $\text{B29K(N}(\epsilon)\text{)-二十烷二酰基-}\gamma\text{Glu-5xOEG}$), desB30 人胰岛素； $\text{B29K(N}(\epsilon)\text{)-二十烷二酰基-}\gamma\text{Glu-6xOEG}$), desB30 人胰岛素；

B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-γGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素；
B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素；
B29K(N(ε)-二十烷二酰基-5xOEG-γGlu), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-
二十烷二酰基-6xOEG-γGlu), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰
基-6xOEG-γGlu-γGlu), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基
-5xOEG-γGlu-γGlu), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基
-βAsp-5xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基
-βAsp-6xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基
-αGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基
-αGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基
-αGlu-αGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基
-αGlu-αGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基
-αAsp-5xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基
-αAsp-6xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷
二酰基-γGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-
二十烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H,
B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-γGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素；A14E,
B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-γGlu-6xOEG), desB30 人胰
岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-5xOEG-γGlu),
desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基
-6xOEG-γGlu), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷
二酰基-6xOEG-γGlu-γGlu), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H,
B29K(N(ε)-二十烷二酰基-5xOEG-γGlu-γGlu), desB30 人胰岛素；A14E,
B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-βAsp-5xOEG), desB30 人胰岛素；
A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-βAsp-6xOEG), desB30 人
胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-αGlu-5xOEG),
desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基
-αGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷
二酰基-αGlu-αGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H,
B29K(N(ε)-二十烷二酰基-αGlu-αGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素；A14E,
B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-αAsp-5xOEG), desB30 人胰岛素；
A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-αAsp-6xOEG), desB30 人
胰岛素；A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-5xOEG),
desB30 人胰岛素；A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基

- γ Glu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu- γ Glu-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu- γ Glu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基-5xOEG- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基-6xOEG- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基-6xOEG- γ Glu- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基-5xOEG- γ Glu- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- β Asp-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- β Asp-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Glu-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Glu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Glu- α Glu-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Glu- α Glu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Asp-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Asp-6xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu- γ Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu- γ Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基-7xOEG- γ Glu), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基-8xOEG- γ Glu), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基-8xOEG- γ Glu- γ Glu), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基-7xOEG- γ Glu- γ Glu), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- β Asp-7xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- β Asp-8xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Glu- α Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Glu- α Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Asp-7xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Asp-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-

二十烷二酰基- γ Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu- γ Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu- γ Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基-7xOEG- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基-8xOEG- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基-8xOEG- γ Glu- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基-7xOEG- γ Glu- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- β Asp-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- β Asp-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Glu- α Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Glu- α Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Asp-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Asp-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu- γ Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu- γ Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基-7xOEG- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基-8xOEG- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基-8xOEG- γ Glu- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基-7xOEG- γ Glu- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- β Asp-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- β Asp-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Glu- α Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Glu- α Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H,

B29K(N(ε)-二十烷二酰基-αAsp-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-αAsp-8xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-γGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-5xOEG-γGlu), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-6xOEG-γGlu), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-6xOEG-γGlu-γGlu), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-5xOEG-γGlu-γGlu), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-βAsp-5xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-βAsp-6xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-αGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-αGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-αGlu-αGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-αGlu-αGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-αAsp-5xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-αAsp-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-γGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-5xOEG-γGlu), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-6xOEG-γGlu), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-6xOEG-γGlu-γGlu), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-5xOEG-γGlu-γGlu), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-βAsp-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-βAsp-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-αGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-αGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-αGlu-αGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-

二十二烷二酰基- α Glu- α Glu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- α Asp-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- α Asp-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu- γ Glu-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu- γ Glu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基-5xOEG- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基-6xOEG- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基-6xOEG- γ Glu- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基-5xOEG- γ Glu- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- β Asp-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- β Asp-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- α Glu-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- α Glu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- α Glu- α Glu-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- α Glu- α Glu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- α Asp-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- α Asp-6xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu- γ Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu- γ Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基-7xOEG- γ Glu), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基-8xOEG- γ Glu), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基-8xOEG- γ Glu- γ Glu), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基-7xOEG- γ Glu- γ Glu), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- β Asp-7xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- β Asp-8xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- α Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- α Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基

- α Glu- α Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- α Glu- α Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- α Asp-7xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- α Asp-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu- γ Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu- γ Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基-7xOEG- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基-8xOEG- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基-8xOEG- γ Glu- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基-7xOEG- γ Glu- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- β Asp-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- β Asp-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- α Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- α Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- α Glu- α Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- α Glu- α Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- α Asp-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- α Asp-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu- γ Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu- γ Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基-7xOEG- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基-8xOEG- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基-8xOEG- γ Glu- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基-7xOEG- γ Glu- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- β Asp-7xOEG), desB30 人胰岛素;

A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-βAsp-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-αGlu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-αGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-αGlu-αGlu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-αGlu-αGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-αAsp-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-αAsp-8xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十一烷二酰基-γGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十一烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十一烷二酰基-γGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十一烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十一烷二酰基-γGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十一烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十一烷二酰基-γGlu-7xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十一烷二酰基-γGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十一烷二酰基-γGlu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十一烷二酰基-γGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十一烷二酰基-γGlu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十一烷二酰基-γGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十三烷二酰基-γGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十三烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十三烷二酰基-γGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十三烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十三烷二酰基-γGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十三烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十三烷二酰基-γGlu-7xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十三烷二酰基-γGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十三烷二酰基-γGlu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十三烷二酰基-γGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十三烷二酰基-γGlu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十三烷二酰基-γGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素;

desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十四烷二酰基-γGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十四烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十四烷二酰基-γGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十四烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十四烷二酰基-γGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十四烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十四烷二酰基-γGlu-7xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十四烷二酰基-γGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十四烷二酰基-γGlu-7xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十四烷二酰基-γGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十四烷二酰基-γGlu-7xOEG), desB30 人胰岛素；或 A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十四烷二酰基-γGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-12xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-12xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-12xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-12xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-12xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-12xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-9xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-10xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-11xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-9xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-10xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-11xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十一烷二酰基-γGlu-12xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十三烷二酰基-γGlu-12xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十四烷二酰基-γGlu-12xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-9xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-10xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-11xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16E, B25H,

B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-9xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-10xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-11xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十一烷二酰基-γGlu-12xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十三烷二酰基-γGlu-12xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十四烷二酰基-γGlu-12xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-9xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-10xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-11xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-9xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-10xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-11xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十一烷二酰基-γGlu-12xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十三烷二酰基-γGlu-12xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十四烷二酰基-γGlu-12xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-18xOEG), desB30 人胰岛素; 或 A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-24xOEG), desB30 人胰岛素;

优选, 所述酰化胰岛素选自下述胰岛素: B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-7xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-7xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-9xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-10xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-9xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-10xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-11xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-12xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-11xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基

- γ Glu-12xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu-9xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu-10xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu-9xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu-10xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu-11xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu-12xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu-11xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu-12xOEG), desB30 人胰岛素; 或 A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu-18xOEG), desB30 人胰岛素;

优选, 所述酰化胰岛素选自下述胰岛素: B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu-5xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu-6xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu-5xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu-6xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu-12xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu-10xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu-10xOEG),

desB30 人胰岛素；或 A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-12xOEG), desB30 人胰岛素；

优选，所述酰化胰岛素选自下述胰岛素： A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-12xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-10xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-10xOEG), desB30 人胰岛素；或 A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-12xOEG), desB30 人胰岛素。

22、权利要求 1-5 任一项所述的化合物、权利要求 6-13 任一项所述的药物制剂或权利要求 14-21 任一项所述的药物组合物，其用作药物。

23、权利要求 1-5 任一项所述的化合物、权利要求 6-13 任一项所述的药物制剂或权利要求 14-21 任一项所述的药物组合物，其用于治疗或预防高血糖症、糖尿病、和/或肥胖症。

24、权利要求 1-5 任一项所述的化合物、权利要求 6-13 任一项所述的药物制剂或权利要求 14-21 任一项所述的药物组合物在制备用于治疗或预防高血糖症、糖尿病、和/或肥胖症的药物中的用途。

25 治疗或预防高血糖症、糖尿病、和/或肥胖症的方法，包括施用治疗有效量的权利要求 1-5 任一项所述的化合物、权利要求 6-13 任一项所述的药物制剂或权利要求 14-21 任一项所述的药物组合物。