

权 利 要 求

1. 胰岛素衍生物, 所述胰岛素衍生物包含胰岛素母体、白蛋白结合残基、和连接基团 Lin, 所述胰岛素母体为天然存在的胰岛素或胰岛素类似物, 所述白蛋白结合残基经由连接基团 Lin 与所述胰岛素母体连接, 其中,

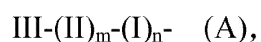
所述连接基团 Lin 是具有至少 10 个、优选至少 15 个、优选至少 25 个、优选至少 30 个、优选至少 36 个、优选 15-100 个、优选 25-90 个、优选 30-80 个、优选 30-59 个、优选 30-54 个碳原子的亲水性连接基团; 或者, 所述连接基团 Lin 包含至少 5 个中性的、包含亚烷基二醇的氨基酸残基; 优选所述连接基团 Lin 包含至少 6 个中性的、包含亚烷基二醇的氨基酸残基; 优选所述连接基团 Lin 包含 5-9 个中性的、包含亚烷基二醇的氨基酸残基; 或者, 所述连接基团 Lin 包含具有至少 15 个、优选至少 20 个、优选至少 24 个、优选 15-50 个、优选 20-39 个碳原子的亚烷基二醇, 和

所述白蛋白结合残基包含 20-40 个碳原子, 优选所述白蛋白结合残基是包含具有 20-40 个碳原子的线性或分支的亲脂性基团, 优选所述白蛋白结合残基是包含 20-26 个碳原子的脂肪酸或脂肪族二酸(更优选 20-24 个碳原子的脂肪酸或脂肪族二酸), 其中在形式上羟基已从所述脂肪酸的羧基和所述脂肪族二酸的羧基之一中去除。

2. 如权利要求 1 所述的胰岛素衍生物, 其中, 所述胰岛素母体包含至少一个赖氨酸残基, 所述白蛋白结合残基经由连接基团 Lin 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。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的胰岛素衍生物, 其中, 所述胰岛素衍生物还包含一个或多个连接基团 II, 所述连接基团 II 是酸性的氨基酸残基, 所述连接基团 II 连接在所述白蛋白结合残基与所述连接基团 Lin 之间、和/或连接在所述连接基团 Lin 和所述胰岛素母体之间; 优选, 所述连接基团 II 连接在所述白蛋白结合残基与所述连接基团 Lin 之间。

4. 胰岛素衍生物, 其是酰化胰岛素, 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:



其中,

m 为 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或 10, n 为 5、6、7、8 或 9;

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 20-26 个 (优选 20-24 个) 碳原子的脂肪酸或脂肪族二酸, 其中在形式上羟基已从所述脂肪酸的羧基和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;

或者

所述酰基部分如式(A')所示:

III-(II)_m-(I')_n- (A'),

其中,

m 为 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或 10, n' 为整数;

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 20-26 个 (优选 20-24 个) 碳原子的脂肪酸或脂肪族二酸, 其中在形式上羟基已从所述脂肪酸的羧基和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;

II 和 I' 在式(A')中出现的顺序可以独立地互换; 和

(I')_n 的总碳原子数为 15-100 个、优选 20-100 个、优选 25-90 个、优选 30-80 个、优选 30-59 个、优选 30-54 个。

5. 胰岛素衍生物, 其是酰化胰岛素, 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、6、7、8 或 9;

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 20-26 个(优选 20-24 个)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;

或者

所述酰基部分如式(A')所示:

III-(II)_m-(I')_n- (A'),

其中,

m 为 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或 10, n' 为整数;

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 20-26 个(优选 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;

II 和 I' 在式(A')中出现的顺序可以独立地互换; 和

(I')_n 的总碳原子数为 25-90 个、优选 30-80 个、优选 30-59 个、优选 30-54 个。

6. 如权利要求 4 或 5 所述的胰岛素衍生物, 其中,

n 为优选地, 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 20-26 个(优选 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。

7. 如权利要求 4-5 任一项所述的胰岛素衍生物, 其中,

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

-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 I 是 -HN-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-CH₂-CO-；或者，I' 是 -HN-(CH₂-CH₂-O)₁₀-CH₂-CO-、-HN-(CH₂-CH₂-O)₁₁-CH₂-CO-、-HN-(CH₂-CH₂-O)₁₂-CH₂-CO-、或 -HN-(CH₂-CH₂-CH₂-O)₈-CH₂-CO-；和/或

II 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，优选地，II 选自 γGlu 或 βAsp；和/或

III 是 HOOC-(CH₂)₁₈-CO-、HOOC-(CH₂)₁₉-CO-、HOOC-(CH₂)₂₀-CO-、HOOC-(CH₂)₂₁-CO-、HOOC-(CH₂)₂₂-CO-、或 HOOC-(CH₂)₂₄-CO-，优选，III 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 III 是 HOOC-(CH₂)₁₈-CO-、HOOC-(CH₂)₂₀-CO-或 HOOC-(CH₂)₂₂-CO-。

8. 如权利要求 4-7 任一项所述的胰岛素衍生物，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或者式(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。

9. 如权利要求 4-8 任一项所述的胰岛素衍生物，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。

10. 如权利要求 1-9 任一项所述的胰岛素衍生物，其中，所述胰岛素母体的赖氨酸残基位于 B29 位处。

11. 如权利要求 1-10 任一项所述的胰岛素衍生物，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；优选地，所述胰岛素

母体为 desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, desB30 人胰岛素；或 A14E, B16E, B25H, desB30 人胰岛素。

12、如权利要求 4 或 5 所述的胰岛素衍生物，其中，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；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)-二十烷二酰基-γGlu-γGlu-7xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-γGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基-7xOEG-γGlu), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基-8xOEG-γGlu), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基-8xOEG-γGlu-γGlu), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基-7xOEG-γGlu-γGlu), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基-βAsp-7xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基-βAsp-8xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基-αGlu-7xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基-αGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基-αGlu-αGlu-7xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基-αGlu-αGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基-αAsp-7xOEG), desB30 人胰岛素；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。

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；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)-二十二烷二酰基-γGlu-γGlu-7xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-γGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-7xOEG-γGlu), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-8xOEG-γGlu), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-8xOEG-γGlu-γGlu), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-7xOEG-γGlu-γGlu), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-βAsp-7xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-βAsp-8xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-αGlu-7xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-αGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-αGlu-αGlu-7xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-αGlu-αGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-αAsp-7xOEG), desB30 人胰岛素；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；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；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

素；B29K(N(ϵ)-二十三烷二酰基- γ Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ϵ)-二十三烷二酰基- γ Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ϵ)-二十四烷二酰基- γ Glu-5xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ϵ)-二十四烷二酰基- γ Glu-6xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ϵ)-二十四烷二酰基- γ Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ϵ)-二十四烷二酰基- γ Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu-9xOEG), desB30 人胰岛素；或 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)-二十烷二酰基- γ Glu- γ Glu-5xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu- γ Glu-6xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基-5xOEG- γ Glu), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基-6xOEG- γ Glu), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基-6xOEG- γ Glu- γ Glu), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基-5xOEG- γ Glu- γ Glu), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- β Asp-5xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- β Asp-6xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Glu-5xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Glu-6xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Glu- α Glu-5xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Glu- α Glu-6xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Asp-5xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- α Asp-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, 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)-二十二烷二酰基- γ Glu- γ Glu-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu- γ Glu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基-5xOEG- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基-6xOEG- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基-6xOEG- γ Glu- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基-5xOEG- γ Glu- γ Glu), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- β Asp-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- β Asp-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- α Glu-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- α Glu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- α Glu- α Glu-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, 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, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十一烷二酰基- γ Glu-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十一烷二酰基- γ Glu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十一烷二酰基- γ Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十一烷二酰基- γ Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十三烷二酰基- γ Glu-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十三烷二酰基- γ Glu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十三烷二酰基- γ Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十三烷二酰基- γ Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十四烷二酰基- γ Glu-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十四烷二酰基- γ Glu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十四烷二酰基- γ Glu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十四烷二酰基- γ Glu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ϵ)-二十二烷二酰基- γ Glu-9xOEG), 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)-

二十六烷二酰基- γ Glu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ϵ)-二十烷二酰基- γ Glu-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; 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- α Asp-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, 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; 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;

素；A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-βAsp-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；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；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；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；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；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；A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十四烷二酰基-γGlu-7xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16E, 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-9xOEG), desB30 人胰岛素；或 B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-12xPEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-12xPEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-13xPEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-13xPEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-14xPEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-14xPEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-15xPEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-15xPEG), desB30 人胰岛素；

B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-16xPEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-16xPEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-17xPEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-17xPEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-18xPEG), desB30 人胰岛素; 或 B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-18xPEG), desB30 人胰岛素。

13. 如权利要求 4 或 5 所述的胰岛素衍生物, 其中, 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)-二十二烷二酰基-γGlu-9xOEG), 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)-二十烷二酰基-γGlu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-8xOEG), 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)-二十二烷二酰基-γGlu-9xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十六烷二酰基-γGlu-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-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-7xOEG),

desB30 人胰岛素；A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-7xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16E, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-8xOEG), 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)-二十二烷二酰基-γGlu-9xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-12xPEG), desB30 人胰岛素；或 B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-12xPEG), desB30 人胰岛素；。

14. 如权利要求 4-5 任一项所述的胰岛素衍生物，其中，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-8xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素；或 A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素。

15. 药物组合物，其包含权利要求 1-14 任一项所述的胰岛素衍生物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

16. 如权利要求 15 所述的药物组合物，其包含至少 1.5 摩尔锌离子/6 摩尔的胰岛素衍生物；优选包含至少 2.2 摩尔锌离子/6 摩尔的胰岛素衍生物；优选包含至少 3.5 摩尔锌离子/6 摩尔的胰岛素衍生物；优选包含至少 4.5 摩尔锌离子/6 摩尔的胰岛素衍生物；优选包含 4.5-12 摩尔锌离子/6 摩尔的胰岛素衍生物；更优选包含 4.5-10 摩尔锌离子/6 摩尔的胰岛素衍生物；更优选包含 4.5-8 摩尔锌离子/6 摩尔的胰岛素衍生物；更优选包含 4.5-7.5 摩尔锌离子/6 摩尔的胰岛素衍生物；更优选包含 4.5-7.0 摩尔锌离子/6 摩尔的胰岛素衍生物；更优选包含 4.5-6.5 摩尔锌离子/6 摩尔的胰岛素衍生物；和/或

所述药物组合物具有的 pH 为 6.5-8.5；优选 pH 为 6.8-8.2；优选 pH 为 7.0-8.2；优选 pH 为 7.2-7.6；更优选 pH 为 7.4 或 7.6。

17. 如权利要求 16 所述的药物组合物，其中，所述药物组合物进一步包含甘油、苯酚、间甲酚、NaCl、和/或 Na₂HPO₄；优选，所述药物组合物进一

步包含甘油、苯酚、和 NaCl；优选，所述药物组合物进一步包含甘油、苯酚、间甲酚、和 NaCl；优选，所述药物组合物进一步包含甘油、苯酚、NaCl 和 Na_2HPO_4 ；更优选，所述药物组合物进一步包含甘油、苯酚、间甲酚、NaCl 和 Na_2HPO_4 。

18. 如权利要求 17 所述的药物组合物，其中，所述甘油的含量不超过约 2.5%(重量/重量)，优选不超过约 2%(重量/重量)，优选为约 0.3%至约 2% (重量/重量)，优选为约 0.5%至约 1.8% (重量/重量)，优选为约 0.7%至约 1.8% (重量/重量)，更优选为约 1%至约 1.8% (重量/重量)；和/或

所述苯酚的含量为约 16 至 80 mM，优选为约 25-75 mM，优选为约 45-70 mM，优选为约 45-65 mM；优选为约 45mM、约 46mM、约 47mM、约 48mM、约 49mM、约 50mM、约 51mM、约 52mM、约 53mM、约 54mM、约 55mM、约 56mM、约 57mM、约 58mM、约 59mM、约 60mM、约 61mM、约 62mM、约 63mM、约 64mM、或约 65mM；和/或

所述间甲酚的含量为约 0-35 mM，优选为约 0-19 mM，优选为约 0-15 mM，优选为约 0mM、约 1mM、约 2mM、约 3mM、约 4mM、约 5mM、约 6mM、约 7mM、约 8mM、约 9mM、约 10mM、约 11mM、约 12mM、约 13mM、约 14mM、或约 15mM；和/或

所述 NaCl 的含量为约 0-150mM，优选为约 5-120 mM，优选为约 10-120 mM，优选为约 10-100 mM，更优选为约 10-75 mM，更优选为约 10-50mM，更优选为约 10-30mM；和/或

所述 Na_2HPO_4 的含量为约 0-75mM，优选为约 5-60 mM，优选为低于约 50 mM，更优选为低于约 25mM，更优选为低于约 15mM；和/或

所述酰化的胰岛素的含量高于约 0.3 mM、优选高于约 0.6mM、优选为约 0.3-12 mM、优选为约 0.6-9.0 mM、优选为约 0.6-8.4 mM、优选为约 0.6-7.2 mM、优选为约 0.6-6.0 mM、优选为约 0.6-4.2 mM、优选为约 0.6-3.6mM、优选为约 0.6-3.0mM、优选为约 0.6-2.4mM、优选为约 0.6-2.1mM、优选为约 0.6-1.2mM。

19. 如权利要求 15-18 任一项所述的药物组合物，其中，所述胰岛素衍生物为 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-8xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素；或 A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素。

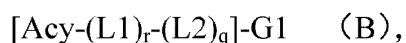
20. 药物组合物，其包含约 0.6-4.2 mM 的权利要求 1-14 任一项所述的胰岛素衍生物、约 1%至约 1.8% (重量/重量)的甘油、约 45-65 mM 的苯酚、约 4.5-6.5 摩尔锌离子/6 摩尔的胰岛素衍生物、约 10-120 mM 的氯化钠、约 0-15 mM 间甲酚、和具有约 7.0-8.2 的 pH 值，优选，所述胰岛素衍生物为 B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-5xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-5xOEG), desB30 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-8xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素；或 A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素。

21. 药物组合物，其包含约 0.6mM 或 1.2mM 的权利要求 1-14 任一项所述的胰岛素衍生物、1.7% (重量/重量)的甘油、约 45mM 的苯酚、约 10mM 的间甲酚、约 6.5 摩尔锌离子/6 摩尔的胰岛素衍生物、约 20 mM 的氯化钠、和具有约 7.0-8.0 的 pH 值，优选，所述胰岛素衍生物为 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-8xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-12xPEG), desB30 人胰岛素或 A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素；

优选地，所述胰岛素衍生物为 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-6xOEG), desB30 人胰岛素；A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素；B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-12xPEG), desB30 人胰岛素或 A14E,

基][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、N- ϵ^{26} -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七烷酰氨基)-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。

25. 如权利要求 15-23 任一项所述的药物组合物, 其还包含式(B)所示的促胰岛素 GLP-1 化合物、或其药学上可接受的盐、酰胺或酯:



其中 G1 为在对应于 GLP-1(7-37)(SEQ ID NO: 15)的位置 34 处具有 Arg、及位置 8 处具有 Ala 或 Gly 的 GLP-1 类似物, $[\text{Acy}-(\text{L1})_r-(\text{L2})_q]$ 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 、 $\gamma\text{-D-Glu}$ 、 $\alpha\text{-D-Glu}$ 、 $\beta\text{-D-Asp}$ 或 $\alpha\text{-D-Asp}$;

L2 是中性的、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。

26. 如权利要求 25 所述的药物组合物, 其中,

G1 为 $[\text{Gly8}, \text{Arg34}]\text{GLP-1-(7-37)}$ 肽 (SEQ ID NO: 16) 或 $[\text{Arg34}]\text{GLP-1-(7-37)}$ 肽 (SEQ ID NO: 17), 优选为 $[\text{Gly8}, \text{Arg34}]\text{GLP-1-(7-37)}$ 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, 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。

27. 如权利要求 25 或 26 所述的药物组合物, 其中,

L2 是: $-\text{HN}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、

$\text{-HN-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-CO-}$ 、
 $\text{-HN-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-CO-}$ 、
 $\text{-HN-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-CO-}$ 、
 $\text{-HN-(CH}_2\text{)}_3\text{-O-(CH}_2\text{)}_4\text{-O-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH-CO-}$ 、
 $\text{-HN-(CH}_2\text{)}_3\text{-O-(CH}_2\text{)}_4\text{-O-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH-CO-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CO-}$ 、
 $\text{-HN-(CH}_2\text{)}_3\text{-O-(CH}_2\text{)}_4\text{-O-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH-CO-(CH}_2\text{)}_2\text{-CO-}$ 、
 $\text{-HN-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CO-}$ 、
 $\text{-HN-(CH}_2\text{)}_3\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH-CO-(CH}_2\text{)}_2\text{-CO-}$ 、
 $\text{-HN-(CH}_2\text{)}_3\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH-CO-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CO-}$ 、
 $\text{-HN-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-CO-(CH}_2\text{)}_2\text{-CO-}$ 、
 $\text{-HN-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-CO-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CO-}$ 、
 $\text{-HN-(CH}_2\text{)}_3\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH-CO-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CO-}$ 、
 $\text{-HN-(CH}_2\text{)}_3\text{-O-(CH}_2\text{)}_3\text{-O-CH}_2\text{-CO-}$ 、或 $\text{-HN-(CH}_2\text{)}_4\text{-O-(CH}_2\text{)}_4\text{-O-CH}_2\text{-CO-}$ ；优选
 L2 是 $\text{-HN-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-CH}_2\text{-CO-}$ ；和/或

L1 选自 γGlu 或 βAsp ，优选 L1 为 γGlu ；和/或

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

28. 如权利要求 25-27 任一项所述的药物组合物，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。

29. 如权利要求 25-27 任一项所述的药物组合物，所述促胰岛素 GLP-1 化合物选自下述化合物：

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

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

$N-\epsilon^{26}$ -[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、

$N-\epsilon^{26}$ -[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][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

$N-\epsilon^{26}$ -[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][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

$N-\epsilon^{26}$ -[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][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽、

$N-\epsilon^{26}$ -(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、

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

$N-\epsilon^{26}$ -(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、

$N-\epsilon^{26}$ -[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、

$N-\epsilon^{26}$ -[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、

$N-\epsilon^{26}$ -[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、

$N-\epsilon^{26}$ -[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、

$N-\epsilon^{26}$ -[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、

$N-\epsilon^{26}$ -[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。

30. 如权利要求 25 所述的药物组合物, 所述促胰岛素 GLP-1 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- 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][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37)肽;

优选地, 所述促胰岛素 GLP-1 化合物为:

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、或
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。

31. 如权利要求 15-23 任一项所述的药物组合物, 其还包含快速起效的胰岛素。

32. 如权利要求 31 所述的药物组合物, 其中所述快速起效的胰岛素选自 Asp^{B28} 人胰岛素、Lys^{B28}Pro^{B29} 人胰岛素、Lys^{B3}Glu^{B29} 人胰岛素、人胰岛素和 desB30 人胰岛素中的一种或多种; 优选, 所述快速起效的胰岛素为 Asp^{B28} 人

胰岛素、Lys^{B28}Pro^{B29}人胰岛素、Lys^{B3}Glu^{B29}人胰岛素、人胰岛素或 desB30 人胰岛素。

33. 如权利要求 31 或 32 所述的药物组合物, 其中所述胰岛素衍生物与所述快速起效的胰岛素的摩尔比为约 60:3 至约 0.5:3、优选为约 57:3 至约 1:3、优选为约 55:3 至约 1.2:3、优选为约 50:3 至约 1.5:3、优选为约 40:3 至约 1.5:3、优选为约 30:3 至约 1.5:3、优选为约 27:3 至约 1.5:3、优选为约 25:3 至约 1.5:3、优选为约 22:3 至约 1.5:3、优选为约 20:3 至约 1.5:3、优选为约 17:3 至约 1.5:3、优选为约 15:3 至约 1.5:3、优选为约 12:3 至约 1.5:3、优选为约 10:3 至约 1.5:3、优选为约 9:3 至约 1.5:3、优选为约 8:3 至约 1.5:3、优选为约 7:3 至约 1.5:3、优选为约 6.9:3 至约 1.5:3、优选为约 6.8:3 至约 1.5:3、优选为约 6.5:3 至约 1.5:3、优选为约 6.3:3 至约 1.5:3、优选为约 6:3 至约 1.5:3、优选为约 5.8:3 至约 1.5:3、优选为约 5.5:3 至约 1.5:3、优选为约 5.3:3 至约 1.5:3、优选为约 5:3 至约 1.5:3、优选为约 4.8:3 至约 1.5:3、优选为约 4.5:3 至约 1.5:3、优选为约 4.2:3 至约 1.5:3、优选为约 4:3 至约 1.5:3、优选为约 3.9:3 至约 1.5:3、优选为约 3.8:3 至约 1.5:3、优选为约 3.5:3 至约 1.5:3、优选为约 3.2:3 至约 1.5:3、优选为约 3:3 至约 1.5:3、优选为约 2.8:3 至约 1.5:3、优选为约 2.5:3 至约 1.5:3、优选为约 15:3 至约 2:3、优选为约 12:3 至约 2:3、优选为约 10:3 至约 2:3、优选为约 9:3 至约 2:3、优选为约 8:3 至约 2:3、优选为约 7:3 至约 2:3、优选为约 6.9:3 至约 2:3、优选为约 6.8:3 至约 2:3、优选为约 6.5:3 至约 2:3、优选为约 6.3:3 至约 2:3、优选为约 6:3 至约 2:3、优选为约 5.8:3 至约 2:3、优选为约 5.5:3 至约 2:3、优选为约 5.3:3 至约 2:3、优选为约 5:3 至约 2:3、优选为约 4.8:3 至约 2:3、优选为约 4.5:3 至约 2:3、优选为约 4.2:3 至约 2:3、优选为约 4:3 至约 2:3、优选为约 3.9:3 至约 2:3、优选为约 3.8:3 至约 2:3、优选为约 3.5:3 至约 2:3、优选为约 3.2:3 至约 2:3、优选为约 3:3 至约 2:3、优选为约 15:3 至约 2.4:3、优选为约 12:3 至约 2.4:3、优选为约 10:3 至约 2.4:3、优选为约 9:3 至约 2.4:3、优选为约 8:3 至约 2.4:3、优选为约 7:3 至约 2.4:3、优选为约 6.9:3 至约 2.4:3、优选为约 6.8:3 至约 2.4:3、优选为约 6.5:3 至约 2.4:3、优选为约 6.3:3 至约 2.4:3、优选为约 6:3 至约 2.4:3、优选为约 5.8:3 至约 2.4:3、优选为约 5.5:3 至约 2.4:3、优选为约 5.3:3 至约 2.4:3、优选为约 5:3 至约 2.4:3、优选为约 4.8:3 至约 2.4:3、优选为约 4.5:3 至约 2.4:3、优选为约 4.2:3 至约 2.4:3、优选为约 4:3 至约 2.4:3、优选为约 3.9:3 至约 2.4:3、优选为约 3.8:3 至约 2.4:3、优选为约 3.5:3 至约 2.4:3、

优选为约 3.2:3 至约 2.4:3、优选为约 3:3 至约 2.4:3、更优选为约 1.5:3、更优选为约 2:3、更优选为约 2.5:3、更优选为约 2.75:3、更优选为约 3:3。

34. 如权利要求 31-33 任一项所述的药物组合物, 其中所述胰岛素衍生物为权利要求 12-14 任一项所述的胰岛素衍生物; 优选, 所述胰岛素衍生物为 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)-二十二烷二酰基-γGlu-9xOEG), 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)-二十烷二酰基-γGlu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-7xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-9xOEG), desB30 人胰岛素; 或 A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-9xOEG), desB30 人胰岛素; 更优选, 所述酰化胰岛素为 B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素; 或 B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素。

35. 如权利要求 31-34 任一项所述的药物组合物, 其包含约 0.09-0.36mM 的胰岛素衍生物、约 0.18mM 的 Asp^{B28} 人胰岛素、约 0.85%至约 2.0% (重量/重量)的甘油、约 15-70 mM 的苯酚、约 8-14 摩尔锌离子/6 摩尔的胰岛素衍生物、约 10-120 mM 的氯化钠、约 0-15 mM 间甲酚、和具有约 7.0-8.2 的 pH 值, 其中所述胰岛素衍生物为 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-8xOEG), desB30 人胰岛素; B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素; A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素; 或 A14E, B16H, B25H, B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-6xOEG), desB30 人胰岛素。

36. 如权利要求 31-35 任一项所述的药物组合物, 其包含约 0.165-0.18mM 的胰岛素衍生物、约 0.18mM 的 Asp^{B28} 人胰岛素、约 1.5%-1.7% (重量/重量) 的甘油、约 20mM-30mM 的苯酚、约 9-12 摩尔锌离子/6 摩尔的胰岛素衍生物、约 20 mM-75 mM 的氯化钠、约 10 mM -15 mM 间甲酚、和具有约 7.0-8.2 的 pH 值, 其中所述胰岛素衍生物为 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-8xOEG), desB30 人胰岛素; 或 B29K(N(ε)-二十二烷二酰基-γGlu-8xOEG), desB30 人胰岛素。

37. 权利要求 1-14 任一项所述的胰岛素衍生物或权利要求 15-36 任一项所述的药物组合物, 其用作药物。

38. 权利要求 1-14 所述任一项的胰岛素衍生物或权利要求 15-36 任一项所述的药物组合物, 其用于治疗或预防糖尿病、高血糖症、和/或葡萄糖耐量削弱的药物。

39. 、权利要求 1-14 任一项所述的胰岛素衍生物或权利要求 15-36 任一项所述的药物组合物, 其用于治疗或预防糖尿病、高血糖症、和/或葡萄糖耐量削弱。

40. 权利要求 1-14 任一项所述的化胰岛素衍生物或权利要求 15-36 任一项所述的药物组合物在制备药物中的用途; 优选地, 所述药物用于治疗或预防糖尿病、高血糖症、和/或葡萄糖耐量削弱。

41. 如权利要求 40 所述的用途, 其中所述药物用于治疗糖尿病, 所述胰岛素衍生物以每隔一天或更低频率给予同一患者, 并且平均起来, 在至少 1 个月、6 个月或 1 年的时间期间, 所述胰岛素不以更高频率给予同一患者。

42. 如权利要求 40 或 41 所述的用途, 其中所述药物用于治疗糖尿病,

所述胰岛素衍生物以一周两次或更低频率给予，并且平均起来，在至少 1 个月、6 个月或 1 年的时间期间，所述胰岛素衍生物不以更高频率给予同一患者。

43. 如权利要求 40-42 任一项所述的用途，其中所述药物用于治疗糖尿病，所述胰岛素衍生物以每周一次或更低频率给予，并且平均起来，在至少 1 个月、6 个月或 1 年的时间期间，所述胰岛素衍生物不以更高频率给予同一患者。

44. 治疗或预防糖尿病、高血糖症、和/或葡萄糖耐量削弱的方法，包括施用治疗有效量的权利要求 1-14 任一项所述的胰岛素衍生物或权利要求 15-36 任一项所述的药物组合物。

45. 一种使胰岛素衍生物在白蛋白存在时，对胰岛素受体结合能力提高的方法，包括：

经由连接基团 Lin 将白蛋白结合残基与天然存在的胰岛素或胰岛素类似物连接而得到所述胰岛素衍生物，其中所述连接基团 Lin 是具有至少 10 个、优选至少 15 个、优选至少 25 个、优选至少 30 个、优选至少 36 个、优选 15-100 个、优选 25-90 个、优选 30-80 个、优选 30-59 个、优选 30-54 个碳原子的亲水性连接基团；所述白蛋白结合残基包含 20-40 个碳原子，优选所述白蛋白结合残基包含具有 20-40 个碳原子的线性或分支的亲脂性基团，优选所述白蛋白结合残基是包含 20-26 个碳原子的脂肪酸或脂肪族二酸（更优选 20-24 个碳原子的脂肪酸或脂肪族二酸），其中在形式上羟基已从所述脂肪酸的羧基或所述脂肪族二酸的羧基之一中去除，或者

用式(A)或式(A')修饰天然存在的胰岛素或胰岛素类似物而得到所述衍生物，

$\text{III}-(\text{II})_m-(\text{I})_n-$ (A)，其中，

m 为 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10, n 为 5、6、7、8 或 9；

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 是包含具有 20-40 个碳原子的线性或分支的亲脂性基团的白蛋白结合残基，优选 III 是包含 20-26 个碳原子的脂肪酸或脂肪族二酸（更优选 20-24 个碳原子的脂肪酸或脂肪族二酸），其中在形式上羟基已从所述脂肪酸的羧基和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；

(A')为 $\text{III}-(\text{II})_m-(\text{I}')_{n'}$ (A'),

其中,

m 为 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或 10, n' 为整数;

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 是包含具有 20-40 个碳原子的线性或分支的亲脂性基团的白蛋白结合残基, 优选 III 是包含 20-26 个碳原子的脂肪酸或脂肪族二酸 (更优选 20-24 个碳原子的脂肪酸或脂肪族二酸), 其中在形式上羟基已从所述脂肪酸的羧基和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;

II 和 I' 在式(A')中出现的顺序可以独立地互换; 和

(I')_{n'} 的总碳原子数为 15-100 个、优选 20-100 个、优选 25-90 个、优选 30-80 个、优选 30-59 个、优选 30-54 个。

46. 一种使胰岛素衍生物效力提高的方法, 包括:

经由连接基团 Lin 将白蛋白结合残基与天然存在的胰岛素或胰岛素类似物连接而得到所述胰岛素衍生物, 其中所述连接基团 Lin 是具有至少 10 个、优选至少 15 个、优选至少 25 个、优选至少 30 个、优选至少 36 个、优选 15-100 个、优选 25-90 个、优选 30-80 个、优选 30-59 个、优选 30-54 个碳原子的亲水性连接基团; 所述白蛋白结合残基包含 20-40 个碳原子, 优选所述白蛋白结合残基包含具有 20-40 个碳原子的线性或分支的亲脂性基团, 优选所述白蛋白结合残基是包含 20-26 个碳原子的脂肪酸或脂肪族二酸 (更优选 20-24 个碳原子的脂肪酸或脂肪族二酸), 其中在形式上羟基已从所述脂肪酸的羧基或所述脂肪族二酸的羧基之一中去除, 或者

用式(A)或式(A')修饰天然存在的胰岛素或胰岛素类似物而得到所述衍生物,

$\text{III}-(\text{II})_m-(\text{I})_n$ (A), 其中,

m 为 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10, n 为 5、6、7、8 或 9;

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 是包含具有 20-40 个碳原子的线性或分支的亲脂性基团的白蛋白结合残基, 优选 III 是包含 20-26 个碳原子的脂肪酸或脂肪族二酸 (更优选 20-24 个碳原子的脂肪酸或脂肪族二酸), 其中在形式上羟基已从所述脂肪酸的羧基和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;

(A')为 $\text{III}-(\text{II})_m-(\text{I}')_{n'}$ (A'),

其中,

m 为 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或 10, n' 为整数;

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 是包含具有 20-40 个碳原子的线性或分支的亲脂性基团的白蛋白结合残基, 优选 III 是包含 20-26 个碳原子的脂肪酸或脂肪族二酸 (更优选 20-24 个碳原子的脂肪酸或脂肪族二酸), 其中在形式上羟基已从所述脂肪酸的羧基和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;

II 和 I' 在式(A')中出现的顺序可以独立地互换; 和

(I')_{n'} 的总碳原子数为 15-100 个、优选 20-100 个、优选 25-90 个、优选 30-80 个、优选 30-59 个、优选 30-54 个。

47. 如权利要求 45 或 46 所述的方法, m 为 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或 10; 和/或

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。

48. 如权利要求 45 或 46 所述的方法, 所述天然存在的胰岛素或胰岛素类似物包含至少一个赖氨酸残基, 连接基团 Lin、式(A)或式(A')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。

49. 如权利要求 45 或 46 所述的方法, 其中,

n 为 5、6、7、或 8; 和/或

m 为 1, 2, 3, 4, 5 或 6, 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 20-26 个(优选 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。

50. 如权利要求 45 或 46 所述的方法, 其中,

I 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-CO-、
-HN-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(C
H₂)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 I 是 -HN-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-CH₂-CO-；或者，I' 是
-HN-(CH₂-CH₂-O)₁₀-CH₂-CO-、 -HN-(CH₂-CH₂-O)₁₁-CH₂-CO-、
-HN-(CH₂-CH₂-O)₁₇-CH₂-CO-、-HN-(CH₂-CH₂-CH₂-O)₈-CH₂-CO-；和/或

II 是选自下述的氨基酸残基: γ Glu、 α Glu、 β Asp、 α Asp、 γ -D-Glu、 α -D-Glu、 β -D-Asp 或 α -D-Asp, 优选地, II 选自 γ Glu 或 β Asp; 和/或

III 是 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO}-$ 、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{19}-\text{CO}-$ 、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CO}-$ 、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{21}-\text{CO}-$ 、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{22}-\text{CO}-$ 、或 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{24}-\text{CO}-$ ，优选地 III 是 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO}-$ 、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CO}-$ 或 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{22}-\text{CO}-$ 。

51. 如权利要求 45 或 46 所述的方法, 其中, 将式(A)通过 I 的 C 末端与所述天然胰岛素或胰岛素类似物的赖氨酸残基或 N-末端氨基酸残基的氨基连接, 或将式(A')通过 I' 的 C 末端与所述天然胰岛素或胰岛素类似物的赖氨酸残基或 N-末端氨基酸残基的氨基连接。

52. 如权利要求 45-51 任一项所述的方法, 其中, 式(A)或式(A')与所述胰

胰岛素母体的赖氨酸残基的 ϵ 氨基相连接。

53. 如权利要求 45-52 任一项所述的方法，其中，所述天然胰岛素或胰岛素类似物的赖氨酸残基位于 B29 位处。

54. 如权利要求 45-53 任一项所述的方法，其中，所述天然存在的胰岛素或胰岛素类似物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；优选地，所述胰岛素母体为 desB30 人胰岛素或 A14E, B16H, B25H, desB30 人胰岛素。