



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2254906 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 14/62 (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.02.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.10.05
(86)	European Application Nr.	09722934.8
(86)	European Filing Date	2009.03.13
(87)	The European Application's Publication Date	2010.12.01
(30)	Priority	2008.03.18, EP, 08102708 2008.11.28, EP, 08170231
(84)	Designated Contracting States:	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Proprietor	Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsværd, DK-Danmark
(72)	Inventor	MADSEN, Peter, Ulvejbjerg 7, 2880 Bagsværd, DK-Danmark KJELDSEN, Thomas Børglum, Kvædevej 73, 2830 Virum, DK-Danmark HOEG-JENSEN, Thomas, Taarbæk Parcelvej 1, 2930 Klampenborg, DK-Danmark JAKOBSEN, Palle, Langkær Vænge 14, 3500 Værløse, DK-Danmark TAGMOSE, Tina Møller, Jonstrupvej 191, 2750 Ballerup, DK-Danmark GLENDORF, Tine, Engsvinget 36, 3400 Hillerød, DK-Danmark KODRA, János Tibor, Ryesgade 111B 4., 2100 København Ø, DK-Danmark GARIBAY, Patrick William, Savværksvej 3, 2840 Holte, DK-Danmark PETERSEN, Jacob Sten, Clarasvej 12, 2920 Charlottenlund, DK-Danmark
(74)	Agent or Attorney	Plougmann Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	PROTEASE STABILIZED, ACYLATED INSULIN ANALOGUES
(56)	References Cited:	WO-A-2005/047508 WO-A-2007/096431 WO-A-2008/034881 WO-A-2009/022005 WO-A-2009/022006 US-B1- 6 869 930 HAVELUND SVEND ET AL: "The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin" PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 21, no. 8, 1 August 2004 (2004-08-01), pages 1498-1504, XP002437563 ISSN: 0724-8741

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Et acylert protease-stabilisert insulin hvor det protease-stabiliserte insulinet,
 5 formelt, består av et ikke-protease-stabilisert insulin
 hvor minst to hydrofobe aminosyrer har blitt substituert med hydrofile aminosyrer, og
 hvor nevnte substitusjoner er lokalisert én, to eller tre aminosyrer bort fra eller inne i to
 eller flere protease-spaltningsseter som er valgt fra posisjonene B9-10, B10-11, B13-
 14, B14-15, B24-25, B25-26, A13-14 og A14-15 av det ikke-protease-stabiliserte
 10 insulinet og
 hvor slikt protease-stabilisert insulin eventuelt ytterligere omfatter én eller flere
 ytterligere mutasjoner
 med den forutsetning at det bare er én lysinrest i det stabiliserte insulin, og
 hvor acyl-enheten er bundet til lysin-resten eller til en N-terminal posisjon i det
 15 protease-stabiliserte insulinet og har den generelle formelen



hvor

20 n er 0 eller et helt tall i området fra 1 til 3;

m er et helt tall i området fra 1 til 10;

p er 0 eller et helt tall i området fra 1 til 10;

Acy er en fettsyre eller en fett-disyre omfattende fra omtrent 8 til omtrent 24
 karbonatomer;

25 AA1 er en nøytral lineær eller cyklisk aminosyrerest;

AA2 er en sur aminosyrerest;

AA3 er en nøytral, alkylenglykol-inneholdende aminosyrerest;

rekkefølgen ved hvilken AA1, AA2 og AA3 forekommer i formelen kan være
 uavhengig forbyttet; AA2 kan forekomme flere ganger langs formelen

30 forbindelsene mellom Acy, AA1, AA2 og/eller AA3 er amidbindinger som,
 formelt, kan være oppnådd ved å fjerne et hydrogenatom eller en hydroksyl-
 gruppe fra hver av Acy, AA1, AA2 og AA3; og

bindingen til det protease-stabiliserte insulinet kan være fra den C-terminale
 enden av en AA1, AA2, eller

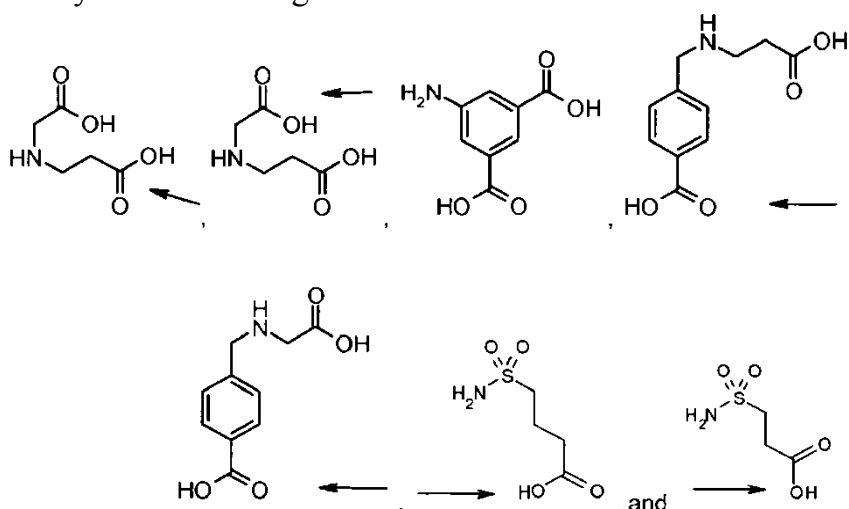
35 AA3-rest i acyl-enheten i formel (I) eller fra én av sidekjeden(e) av en AA2-rest
 tilstede i enheten med formel (I)

2. Et acylert protease-stabilisert insulin ifølge krav 1, hvor acyl-enheten er bundet
 til lysin-resten i det protease-stabiliserte insulinet.

3. Et acylert protease-stabilisert insulin ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor acyl-enheten er bundet til aminogruppen i A-kjedens N-terminale rest i det protease-stabiliserte insulinet.

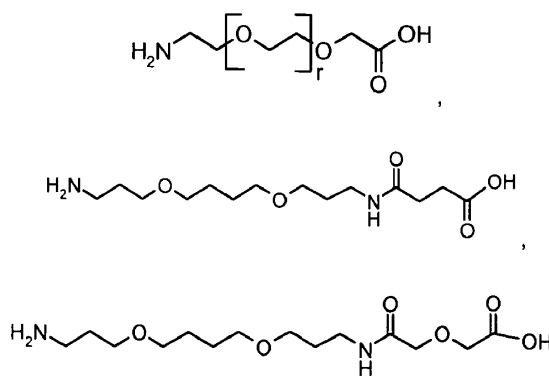
4. Et acylert protease-stabilisert insulin ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, med unntak av det siste, hvor Acy er en fett-disyre, fortrinnsvis en fett-(α,ω)-disyre, mer foretrukket heptadekandionsyre, heksadekandionsyre, oktadekandionsyre, nonadekandionsyre, dokosandionsyre, eikosandionsyre

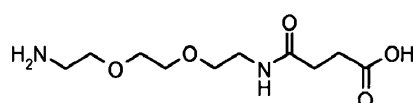
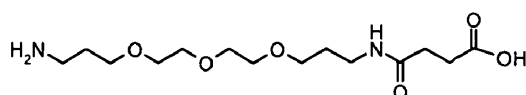
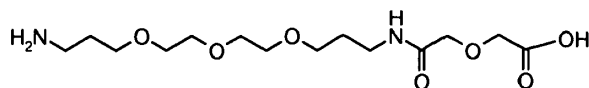
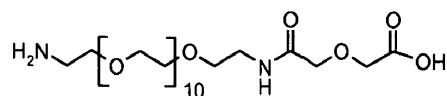
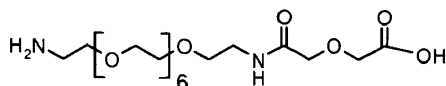
5. Et acylert protease-stabilisert insulin ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor AA2 er γ glu, α Glu, β Asp, α Asp, γ -D-Glu, α -D-Glu, β -D-Asp, α -D-Asp, eller en aminosyre med den følgende formel:



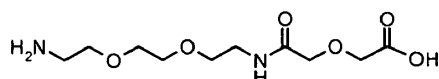
hvor pilene indikerer festepunktet til aminogruppen på AA1, AA2, AA3 eller til ϵ -aminogruppen på B29-lysinresten eller til en N-terminal posisjon på det protease-stabiliserte insulinet.

6. Et acylert protease-stabilisert insulin, ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor AA3 er valgt fra et hvilket som helst av de følgende:





og



hvor r er 1, 2, 3, 5, 7, 11, 23 eller 27.

7. Et acylert protease-stabilisert insulin ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor aminosyren i posisjon A12 er Glu eller Asp; og/eller aminosyren i posisjon A13 er His, Asn, Glu eller Asp; og/eller aminosyren i posisjon A14 er Tyr, Asn, Gln, Glu, Arg, Asp, Gly eller His; og/eller aminosyren i posisjon A15 er Glu eller Asp; og aminosyren i posisjon B24 er His; og/eller aminosyren i posisjon B25 er His eller Asn; og/eller aminosyren i posisjon B26 er His, Gly, Asp eller Thr; og/eller aminosyren i posisjon B27 er His, Glu, Asp, Gly eller Arg; og/eller aminosyren i posisjon B28 er His, Gly, Glu eller Asp; og som eventuelt ytterligere omfatter én eller flere ytterligere mutasjoner.

8. Et acylert protease-stabilisert insulin ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor aminosyren i posisjon A14 er Glu, Asp eller His og aminosyren i posisjon B25 er His og aminosyren i posisjon B30 er deletert.

9. Et acylert protease-stabilisert insulin ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor den ene eller flere ytterligere mutasjoner er valgt fra en gruppe bestående av: A8His, A18Gln, A21Gln, A21Gly, B1Glu, B1Gln, B3Gln, B10Pro, B14Thr, B16Glu, B17Ser, B26Asp, B27Glu, B27Asp, B28Asp, B28Glu, og desB30.

10. Et acylert protease-stabilisert insulin ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor den ytterligere mutasjonen er desB30.

11. Et acylert protease-stabilisert insulin ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor A14 er Glu.

12. Et acylert protease-stabilisert insulin ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor B25 er His.

13. Et acylert protease-stabilisert insulin ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor den C terminal aminosyreresten i A-kjeden til det protease-stabiliserte insulinet er A21 aminosyreresten.

14. Et acylert protease-stabilisert insulin ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, omfattende en A-kjede aminosyresekvens med formel 1, dvs.: Xaa_{A(-2)}-Xaa_{A(-1)}-Xaa_{A0}-Gly-Ile-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Xaa_{A8}-Ser-Ile-Cys-Xaa_{A12}Xaa_{A13}Xaa_{A14}-Xaa_{A15}-Leu-Glu-Xaa_{A18}-Tyr-Cys-Xaa_{A21} (SEKV ID Nr:1), og en B-kjede aminosyre-sekvens med formel 2, dvs.: Xaa_{B(-2)}-Xaa_{B(-1)}-Xaa_{B0}-Xaa_{B1}-Xaa_{B2}-Xaa_{B3}-Xaa_{B4}-His-Leu-Cys-Gly-Ser-Xaa_{B10}-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Xaa_{B16}-Leu-Val-Cys-Gly-Glu-Arg-Gly-Xaa_{B24}-Xaa_{B25}-Xaa_{B26}-Xaa_{B27}Xaa_{B28}-Xaa_{B29}-Xaa_{B30}-Xaa_{B31}-Xaa_{B32} (SEKV ID Nr:2), hvor Xaa_{A(-2)} mangler eller er Gly; Xaa_{A(-1)} mangler eller er Pro; Xaa_{A0} mangler eller er Pro; Xaa_{A8} er uavhengig valgt fra Thr og His; Xaa_{A12} er uavhengig valgt fra Ser, Asp og Glu; Xaa_{A13} er uavhengig valgt fra Leu, Thr, Asn, Asp, Gln, His, Lys, Gly, Arg, Pro, Ser og Glu; Xaa_{A14} er uavhengig valgt fra Tyr, Thr, Asn, Asp, Gln, His, Lys, Gly, Arg, Pro, Ser og Glu; Xaa_{A15} er uavhengig valgt fra Gln, Asp og Glu; Xaa_{A18} er uavhengig valgt fra Asn, Lys og Gln; Xaa_{A21} er uavhengig valgt fra Asn og Gln; Xaa_{B(-2)} mangler eller er Gly; Xaa_{B(-1)} mangler eller er Pro; Xaa_{B0} mangler eller er Pro; Xaa_{B1} mangler eller er uavhengig valgt fra Phe og Glu; Xaa_{B2} mangler eller er Val; Xaa_{B3} mangler eller er uavhengig valgt fra Asn og Gln; Xaa_{B4} er uavhengig valgt fra Gln og Glu; Xaa_{B10} er uavhengig valgt fra His, Asp, Pro og Glu; Xaa_{B16} er uavhengig valgt fra Tyr, Asp, Gln, His, Arg, og Glu; Xaa_{B24} er uavhengig valgt fra Phe og His; Xaa_{B25} er uavhengig valgt fra Phe, Asn og His; Xaa_{B26} mangler eller er uavhengig valgt fra Tyr, His, Thr, Gly og Asp; Xaa_{B27} mangler eller er uavhengig valgt fra Thr, Asn, Asp, Gln, His, Gly, Arg, Pro, Ser og Glu; Xaa_{B28} mangler eller er uavhengig valgt fra Pro, His, Gly og Asp; Xaa_{B29} mangler eller er uavhengig valgt fra Lys og Gin; Xaa_{B30} mangler eller er Thr; Xaa_{B31} mangler eller er Leu; Xaa_{B32} mangler eller er Glu; C-terminalen kan eventuelt være derivatisert som et amid; hvor A-kjede aminosyresekvensen og B-kjede aminosyresekvensen er forbundet med disulfidbroer mellom cysteinene i posisjon 7 i A-kjeden og cysteinene i posisjon 7 i B-kjeden, og mellom cysteinene i posisjon 20 i A-kjeden og cysteinene i posisjon 19 i

B-kjeden og hvor cysteinene i posisjon 6 og 11 i A-kjeden er forbundet med en disulfidbro; hvor eventuelt den N-terminale A-kjede aminosyresekvensen er forbundet med den C-terminale B-kjede aminosyresekvensen med en aminosyresekvens omfattende 3-7 aminosyrer for å danne et enkeltkjedet insulinmolekyl, hvor eventuelt N-terminalen i B-kjeden er forlenget med 1-10 aminosyrer; hvor hvis Xaa_{A8} er Thr og Xaa_{A12} er Ser og Xaa_{A13} er Leu og Xaa_{A14} er Tyr så er Xaa_{A15} Glu eller Asp; og hvor hvis Xaa_{B24} er Phe og Xaa_{B25} er Phe og Xaa_{B26} er Tyr og Xaa_{B27} er Thr og Xaa_{B28} er Pro så er Xaa_{B29} Gln.

15. Et acylert protease-stabilisert insulin ifølge et hvilket som helst av de foregående, mulige krav, hvor det protease-stabiliserte insulinet er valgt fra gruppen bestående av A8H, B25N, B27E, desB30 humant insulin; A14E, A18L, B25H, desB30 humant insulin; A14E, A21G, B25H, desB27, desB30 humant insulin; A14E, B1E, B25H, B27E, B28E, desB30 humant insulin; A14E, B1E, B25H, B28E, desB30 humant insulin; A14E, B1E, B27E, B28E, desB30 humant insulin; A14E, B1E, B28E, desB30 humant insulin; A14E, B16H, B25H, desB30 humant insulin; A14E, B25H, desB30 humant insulin; A14E, B25H, B26G, B27G, B28G, desB30 humant insulin; A14E, B25H, B27E, desB30 humant insulin; A14E, B25H, desB27, desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29R, desB30 humant insulin; A14E, B28D, desB30 humant insulin; A14E, B28E, desB30 humant insulin; B25N, B27E, desB30 humant insulin; A14E, A21G, B16H, B25H, desB30 humant insulin; A14E, A21G, B25H, B26G, B27G, B28G, desB30 humant insulin; B25H, desB30 humant insulin; A21G, B25H, desB30 humant insulin; A14E, A21G, B25H, desB30 humant insulin and A14E, A21G, B25H, desB27, desB30 humant insulin, og hvor en acyl -enhet er bundet til lysin-resten eller til en N-terminal posisjon i nevnte protease-stabiliserte insulin.

16. Et acylert protease-stabilisert insulin ifølge det foregående kravet, som er valgt fra gruppen bestående av A14E, B25H, B29K(N^e-heksadekandioyl), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^eeikosandioyl-γGlu), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^e3-karboksy-5-oktadekandioylaminobenzoyl), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^e-N-oktadekandioyl-N-(2-karboksyetyl)glycyl), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^e (N-oktadekandioyl-N-karboksymetyl)-beta-alanyl), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^e4-([4-({19-karboksyonadekanoyl-aminolmetyl)trans-cykloheksankarbonyl]-γGlu), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^eheptadekandioyl-γGlu), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K-(N^emyristyl), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^eeikosandioyl-γGlu-γGlu), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^e4-([4-({19-karboksyonadekanoyl-amino}metyl)trans-cykloheksankarbonyl]-γGlu-γGlu), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^eoktadekandioyl-γGlu-γGlu), desB30 humant insulin; A14E, B28D,

B29K(N^eoktadekandioyl-γGlu), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^eokta-
 dekandioyl-γGlu-PEG7), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^eeikosandioyl-
 γGlu-(3-(2-{2-[2-(2-aminoetoksy)etoksy]etoksy}etoksy)propionyl-γGlu), desB30
 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^eheksadekandioyl-γGlu), desB30 humant
 5 insulin; A14E, B25H, B29K(N^eoktadekandioyl-γGlu-γGlu-γGlu-γGlu), desB30 humant
 insulin; A14E, B25H, B29K(N^eeikosandioyl-γGlu-γGlu-γGlu), desB30 humant insulin;
 A14E, B25H, B27E, B29K(N^eoktadekandioyl-γGlu-OEG-OEG), desB30 humant
 insulin; A14E, B25H, B26G, B27G, B28G, B29K(N^eoktadekandioyl-γGlu-OEG-
 OEG), desB30 humant insulin; A14E, B16E, B25H, B29K(N^eoktadekandioyl-γGlu-
 10 OEG-OEG), desB30 humant insulin; A14E, B16H, B25H, B29K(N^eheksadekandioyl-
 γGlu), desB30 humant insulin; A14E, B16E, B25H, B29K(N^eheksadekandioyl-γGlu),
 desB30 humant insulin; A14E, B25H, B26G, B27G, B28G, B29K(N^eheksadekandioyl-
 γGlu), desB30 humant insulin; A14E, A18L, B25H, B29K-(N^eeikosandioyl-γGlu-
 OEG-OEG), desB30 humant insulin; A14E, A18L, B25H, B29K(N^eoktadekandioyl-
 15 γGlu-OEG-OEG), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B27E, B29K(N^eeikosandioyl-
 γGlu-OEG-OEG), desB30 humant insulin; A1G(N^eoktadekandioyl-γGlu-OEG-OEG),
 A14E, B25H, B29R, desB30 humant insulin; A14E, B1F(N^eoktadekandioyl-γGlu-
 OEG-OEG), B25H, B29R, desB30 humant insulin; A1G(N^eheksadekandioyl-γGlu),
 A14E, B25H, B29R, desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^eoktadekandioyl-
 20 γGlu-Abu-Abu-Abu-Abu), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^eeikosan-
 dioyl), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^e4-[16-(1H-tetrazol-5-yl)heksa-
 dekanoylsulfamoyl]butanoyl), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B26G, B27G,
 B28G, B29K(N^eoktadekandioyl-γGlu), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B26G,
 B27G, B28G, B29K-(N^eeikosandioyl-γGlu), desB30 humant insulin; A14E, B25H,
 25 B26G, B27G, B28G, B29K(N^eoktadekandioyl), desB30 humant insulin; A14E, B25H,
 B26G, B27G, B28G, B29K(N^eeikosandioyl), desB30 humant insulin; A14E, B25H,
 B26G, B27G, B28G, B29K(N^eeikosandioyl-γGlu-OEG-OEG), desB30 humant insulin;
 A14E, B25H, B29K(N^edokosandioyl-γGlu), desB30 humant insulin; A14E, B25H,
 B29K(N^edokosandioyl-γGlu-γGlu), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^e
 30 (N^e-ikosandioyl-N-karboksymetyl)-βAla), desB30 humant insulin; A14E, B25H,
 B29K(N^e3-[2-(2-{2-[2-(17-karboksyheptadekanoylamino)etoksy]etoksy}etoksy)-
 etoksy]propionyl-γGlu), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^e3-[2-(2-{2-[2-
 (19-karboksyonadekanoylamino)etoksy]}etoksy)-etoksy]propionyl-γGlu), desB30
 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^eoktadekandioyl-γGlu-(3-(2-{2-[2-(2-amino-
 35 etoksy)etoksy]etoksy}etoksy)propionyl), desB30 humant insulin; A14E, B25H,
 B29K(N^eoktadekandioyl-γGlu-(3-(2-{2-[2-(2-aminoetoksy)etoksy]etoksy}etoksy)-
 propionyl-γGlu), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^eikosandioyl-γGlu-(3-
 (2-{2-[2-(2-aminoetoksy)-etoksy]etoksy}etoksy)propionyl), desB30 humant insulin;
 A14E, B25H, B29K(N^e4-([4-({17-karboksyonadekanoylamino}metyl)transcyklo-

heksankarbonyl]- γ Glu), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^e-([4-($\{$ 17-
 karboksyheptadekanoylamino $\}$ metyl)trans-cykloheksankarbonyl]- γ Glu- γ Glu), desB30
 humant insulin; A14E, B28D, B29K(N^eheksadekandioyl- γ Glu), desB30 humant
 insulin; A14E, B28D, B29K(N^eeikosandioyl- γ Glu), desB30 humant insulin; A14E,
 5 B28D, B29K(N^eoktadekandioyl- γ Glu-OEG-OEG), desB30 humant insulin; A14E,
 B28D, B29K(N^eeikosandioyl- γ Glu-OEG-OEG), desB30 humant insulin; A14E, B28E,
 B29K(N^eheksadekandioyl- γ Glu), desB30 humant insulin; A14E, B28E, B29K(N^eokta-
 dekandioyl- γ Glu), desB30 humant insulin; A14E, B28E, B29K(N^eeikosandioyl- γ Glu),
 desB30 humant insulin; A14E, B28E, B29K(N^eoktadekandioyl- γ Glu-OEG-OEG),
 10 desB30 humant insulin; A14E, B28E, B29K(N^eeikosandioyl- γ Glu-OEG-OEG), desB30
 humant insulin; A14E, B1E, B28E, B29K(N^eheksadekandioyl- γ Glu), desB30 humant
 insulin; A14E, B1E, B28E, B29K(N^eoktadekandioyl- γ Glu), desB30 humant insulin;
 A14E, B1E, B28E, B29K(N^eeikosandioyl- γ Glu), desB30 humant insulin; A14E, B1E,
 B28E, B29K(N^eheksadekandioyl- γ Glu-OEG-OEG), desB30 humant insulin; A14E,
 15 B1E, B28E, B29K(N^eoktadekandioyl- γ Glu-OEG-OEG), desB30 humant insulin;
 A14E, B1E, B28E, B29K(N^eeikosandioyl- γ Glu-OEG-OEG), desB30 humant insulin;
 A14E, B1E, B27E, B28E, B29K(N^eheksadekandioyl- γ Glu), desB30 humant insulin;
 A14E, B1E, B27E, B28E, B29K(N^eoktadekandioyl- γ Glu), desB30 humant insulin;
 A14E, B1E, B27E, B28E, B29K(N^eeikosandioyl- γ Glu), desB30 humant insulin; A14E,
 20 B1E, B27E, B28E, B29K(N^eheksadekandioyl- γ Glu-OEG-OEG), desB30 humant
 insulin; A14E, B1E, B27E, B28E, B29K(N^eoktadekandioyl- γ Glu-OEG-OEG), desB30
 humant insulin; A14E, B1E, B27E, B28E, B29K(N^eeikosandioyl- γ Glu-OEG-OEG),
 desB30 humant insulin; A14E, B1E, B25H, B28E, B29K-(N^eheksadekandioyl- γ Glu),
 desB30 humant insulin; A14E, B1E, B25H, B28E, B29K(N^eoktadekan-dioyl- γ Glu),
 25 desB30 humant insulin; A14E, B1E, B25H, B28E, B29K(N^eeikosandioyl- γ Glu),
 desB30 humant insulin; A14E, B1E, B25H, B28E, B29K(N^eheksadekandioyl- γ Glu-
 OEG-OEG), desB30 humant insulin; A14E, B1E, B25H, B28E, B29K(N^eoktadekan-
 dioyl- γ Glu-OEG-OEG), desB30 humant insulin; A14E, B1E, B25H, B28E, B29K-
 (N^eeikosandioyl- γ Glu-OEG-OEG), desB30 humant insulin; A14E, B1E, B25H, B27E,
 30 B28E, B29K(N^eheksadekandioyl- γ Glu), desB30 humant insulin; A14E, B1E, B25H,
 B27E, B28E, B29K(N^eoktadekandioyl- γ Glu), desB30 humant insulin; A14E, B1E,
 B25H, B27E, B28E, B29K(N^eeikosandioyl- γ Glu), desB30 humant insulin; A14E, B1E,
 B25H, B27E, B28E, B29K(N^eheksadekandioyl- γ Glu-OEG-OEG), desB30 humant
 insulin; A14E, B1E, B25H, B27E, B28E, B29K(N^eoktadekandioyl- γ Glu-OEG-OEG),
 35 desB30 humant insulin; A14E, B1E, B25H, B27E, B28E, B29K(N^eeikosandioyl- γ Glu-
 OEG-OEG), desB30 humant insulin; A14E, B28D, B29K(N^eheksadekandioyl- γ Glu-
 OEG-OEG), desB30 humant insulin; A14E, B28E, B29K(N^eheksadekandioyl- γ Glu-
 OEG-OEG), desB30 humant insulin; B25N, B27E, B29K(N^eeikosandioyl- γ Glu-OEG-
 OEG), desB30 humant insulin; B25N, B27E, B29K(N^eokta-dekandioyl- γ Glu-OEG-

OEG), desB30 humant insulin; B25N, B27E, B29K(N^eheksadekandioyl-γGlu-OEG-OEG), desB30 humant insulin; B25N, B27E, B29K(N^eeikosandioyl-γGlu), desB30 human insulin; B25N, B27E, B29K(N^eoktadekandioyl-γGlu), desB30 humant insulin; B25N, B27E, B29K(N^eheksadekandioyl-γGlu), desB30 humant insulin; A8H, B25N, B27E, B29K(N^eeikosan-dioyl-γGlu-OEG-OEG), desB30 humant insulin; A8H, B25N, B27E, B29K(N^eoktadekandioyl-γGlu-OEG-OEG), desB30 humant insulin; A8H, B25N, B27E, B29K(N^eheksadekandioyl-γGlu-OEG-OEG), desB30 humant insulin; A8H, B25N, B27E, B29K(N^eeikosandioyl-γGlu), desB30 humant insulin; A8H, B25N, B27E, B29K(N^eoktadekandioyl-γGlu), desB30 humant insulin; A8H, B25N, B27E, B29K(N^eheksadekandioyl-γGlu), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^e (N-ikosandioyl-N-karboksymetyl)-βAla-OEG-OEG), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^e (N-oktadekandioyl-N-karboksymetyl)-βAla-OEG-OEG), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^e (N-heksadekandioyl-N-karboksymetyl)-βAla-OEG-OEG), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^eoktadekandioyl-γGlu-2-[(3-{2-[2-(3-aminopropoksy)etoksy]etoksy}propylcarbamoil)-metoksy]acetyl), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^eeikosandioyl-γGlu-2-[(3-{2-[2-(3-aminopropoksy)etoksy]etoksy}propylcarbamoil)metoksy]acetyl), desB30 humant insulin; A14E, B16H, B25H, B29K(N^eoktadekandioyl-γGlu-2-[(3-{2-[2-(3-aminopropoksy)etoksy]etoksy}propyl-carbamoil)metoksy]acetyl), desB30 humant insulin; A14E, B16H, B25H, B29K(N^eeikosandioyl-γGlu-2-[(3-(2-[2-(3-aminopropoksy)etoksy]etoksy)propylcarbamoil)metoksy]acetyl), desB30 humant insulin; B25H, B29K(N^eoktadekandioyl-γGlu-OEG-OEG), desB30 humant insulin; B25H, B29K(N^eeikosandioyl-γGlu-OEG-OEG), desB30 humant insulin; B25H, B29K(N^eoktadekandioyl-γGlu), desB30 humant insulin; B25H, B29K(N^eeikosandioyl-γGlu), desB30 humant insulin; B25H, B29K(N^eoktadekandioyl), desB30 humant insulin; B25H, B29K(N^eeikosandioyl), desB30 humant insulin; B25H, B29K(N^eoktadekandioyl-γGlu-OEG-OEG), desB30 humant insulin; B25H, B29K(N^eeikosandioyl-γGlu-OEG-OEG), desB30 humant insulin; B25H, B29K(N^eoktadekandioyl-γGlu). desB30 humant insulin; B25H, B29K(N^eeikosandioyl-γGlu), desB30 humant insulin; B25H, B29K(N^eoktadekandioyl), desB30 humant insulin; B25H, B29K(N^eeikosandioyl), desB30 humant insulin; B25H, B29K(N^eoktadekandioyl-γGlu-OEG-OEG), desB30 humant insulin; B25H, B29K(N^eeikosandioyl-γGlu-OEG-OEG), desB30 humant insulin; B25H, B29K(N^eoktadekandioyl-γGlu), desB30 humant insulin; B25H, B29K(N^eeikosandioyl-γGlu), desB30 humant insulin; A14E, B25H, desB27, B29K(N^eeikosandioyl-γGlu), desB30 humant insulin; A14E, A21G, B25H, desB27, B29K(N^eoktadekandioyl), desB30 humant insulin; A14E, A21G, B25H, desB27, B29K(N^eeikosandioyl), desB30 humant insulin; A14E, A21G, B25H, desB27, B29K(N^eoktadekandioyl-γGlu), desB30 humant insulin; A14E, B25H, desB27, B29K(N^eeikosandioyl-γGlu), desB30 humant insulin; A14E, A21G, B25H, desB27,

B29K(N^εoktadekandioyl-γGlu-OEG-OEG), desB30 humant insulin; A1G(N^αokta-
 dekandioyl-γGlu-OEG-OEG), A14E, A21G, B25H, desB30 humant insulin; A14E,
 B25H, B29K(N^εeikosandioyl-OEG), desB30 humant insulin; A14E, B25H,
 B27K(N^εoktadekandioyl-γGlu-OEG-OEG), desB28, desB29, desB30 humant insulin;
 5 A14E, B25H, B29K(N^ε(5-eikosandioylaminoisoftalatsyre)), desB30 humant insulin;
 A14E, B25H, B29K(N^εoktadekandioyl), desB30 humant insulin; A14E, B29K(N^εokta-
 dekandioyl-γGlu-OEG-OEG), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B26G, B27G,
 B28G, B29K(N^εeikosandioyl-γGlu-OEG-OEG), desB30 humant insulin; A14E, B25H,
 B29K(N^εoktadekandioyl-γGlu-OEG), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K-
 10 (N^εeikosandioyl-OEG-OEG), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^εeikosan-
 dioyl-Aoc), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B26G, B27G, B28G, B29K-
 (N^εeikosandioyl-γGlu-γGlu), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B26G, B27G,
 B28G, B29K(N^εeikosandioyl-γGlu-γGlu), desB30 humant insulin; A14E, B25H,
 B29K(N^εoktadekandioyl-OEG), desB30 humant insulin; A1G(N^αoktadekandioyl),
 15 A14E, B25H, B29R, desB30 humant insulin; A14E, B25H, B27K(N^εeikosandioyl-
 γGlu), desB28, desB29, desB30 humant insulin; A14E, B25H, B29K(N^εoktadekan-
 dioyl-γGlu-γGlu-γGlu), desB30 humant insulin; A21G, B25H, B29K(N^εoktadekan-
 dioyl), desB30 humant insulin; A14E, A21G, B25H, desB27, B29K(N^εeikosandioyl-
 γGlu-OEG-OEG), desB30 humant insulin; A14E, A21G, B25H, B29K(N^εoktadekan-
 20 dioyl-γGlu-OEG-OEG), desB30 humant insulin; A14E, A21G, B25H, B29K-
 (N^εeikosandioyl-γGlu-OEG-OEG), desB30 humant insulin; A14E, A21G, B25H,
 B29K-(N^εeikosandioyl-γGlu), desB30 humant insulin; A14E, A21G, B25H,
 B29K(N^εeikosandioyl), desB30 humant insulin; A14E, A21G, B25H, B29K(N^εokta-
 dekandioyl-γGlu), desB30 humant insulin; A14E, A21G, B25H,
 25 B29K(N^εoktadekandioyl), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B26G, B27G, B28G,
 B29K(N^εoktadekandioyl-γGlu), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B26G, B27G,
 B28G, B29K(N^εoktadekandioyl), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B26G, B27G,
 B28G, B29K(N^εeikosandioyl-γGlu), desB30 humant insulin; A14E, B25H, B26G,
 B27G, B28G, B29K(N^εeikosandioyl), desB30 humant insulin; A1G(N^αoktadekandioyl-
 30 γGlu), A14E, B25H, B26G, B27G, B28G, desB30 humant insulin; A1G(N^αeikosan-
 dioyl-γGlu), A14E, B25H, B26G, B27G, B28G, desB30 humant insulin; A1G(N^αokta-
 dekandioyl-γGlu), A14E, B25H, B26G, B27G, B28G, B29R, desB30 humant insulin;
 A1G(N^αeikosandioyl-γGlu), A14E, B25H, B26G, B27G, B28G, B29R, desB30 humant
 insulin; A1G(N^αoktadekandioyl), A14E, B25H, B26G, B27G, B28G, desB30 humant
 35 insulin; A1G(N^αeikosandioyl), A14E, B25H, B26G, B27G, B28G, desB30 humant
 insulin; A1G(N^αoktadekandioyl), A14E, B25H, B26G, B27G, B28G, B29R, desB30
 humant insulin and A1G(N^αeikosandioyl), A14E, B25H, B26G, B27G, B28G, B29R,
 desB30 humant insulin.

17. Et acylert protease-stabilisert insulin ifølge et hvilket som helst foregående krav, for anvendelse som medikament.

18. Et acylert protease-stabilisert insulin ifølge et hvilket som helst foregående krav,
5 for anvendelse ved behandlingen eller forebyggingen av hyperglykemi, type-2 diabetes, nedsatt glukosetoleranse eller type-1 diabetes.

19. Anvendelse av en terapeutisk effektiv mengde av et protease-stabilisert insulin ifølge et hvilket som helst foregående krav, for fremstillingen av en farmasøytisk
10 formulering for behandlingen eller forebyggingen av hyperglykemi, type-2 diabetes, nedsatt glukosetoleranse eller type-1 diabetes.