



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

**SEÑOR
SUPERINTEDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.**

Ref.: Expediente No.: NC2019/0002159

Patente de Invención: ANÁLOGOS DE AMILINA

Atentamente se dirige a usted **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**, Abogado, mayor y vecino de Bogotá D.C., e identificado como aparece al pie de mi firma, me dirijo a su Digno Despacho para manifestarle lo siguiente:

1. En mi condición de apoderado de las sociedades BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH domiciliada en Alemania y ZEALAND PHARMA A/S, domiciliada en Dinamarca, presenté ante su Digno Despacho la solicitud de registro de la Patente de Invención mencionada en la referencia.
2. Debido a lo anterior, y con el fin de dar cumplimiento al requerimiento hecho por su Despacho mediante Oficio No. 1461 del 20 de marzo de 2019, me permito aportar lo siguiente:
 - Adjunto el **IPEA** (International Preliminary Report of Patentability) con su respectiva traducción al español.
 - **Documento de poder** otorgado por los señores Elke Simon y Georg Fuchs, quien en su condición de Representante Legal de la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, me faculta para solicitar el registro de la patente de invención enunciada en la referencia.
 - **Documento de Cesión**, en donde consta la respectiva cesión de esta patente de invención la cual es realizada por los señores Alexander HEIM-RIETHER/ Giacomo FOSSAT y Dieter Wolfgang HAMPRECHT a favor de la sociedad BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH y por los señores Jesper Mosolf

Visite nuestra página web: www.mdelaw.com



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

MATHIESEN/ Lise GIEHM/ Henrik Kofoed MUNCH/ Jesper
Skodborg VILLADSEN a favor de la sociedad ZEALAND PHARMA A/S, quienes
firman dichos documentos.

Los anteriores por encontrarse en idioma extranjero cuentan con su respectiva
traducción al español.

Con la documentación adjunta, doy cumplimiento dentro de término hábil a lo
requerido por su Digno Despacho, por lo que comedidamente solicito se continúe con
el trámite normal de registro de la Patente de Invención que se enuncia en la
referencia.

Atentamente,

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

C.C. No. 19'270.955 de Bogotá

T.P. No. 43.308 del Consejo Superior de la Judicatura.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference GRFFP7286826	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP2017/072718	International filing date (day/month/year) 11.09.2017	Priority date (day/month/year) 09.09.2016	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07K14/575			
Applicant ZEALAND PHARMA A/S			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>10</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in the form of an Annex C/ST.25 text file, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3ter of Annex C of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 09.05.2018		Date of completion of this report 24.08.2018	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer Fuhr, Christian Telephone No. +31 70 340-3510	



Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-55 as originally filed

Claims, Numbers

1-29 filed with the demand for preliminary international examination

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☒ the claims, Nos. 30-32
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This report has been established:
- ☐ taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2017/072718

6. ☒ With regard to top-up searches (Rules 66.1 *ter* and 70.2(f)):
- ☒ A top-up search was carried out by this Authority on 13.08.2018 (all discovered documents are listed in the Supplemental Box Relating to Top-up Search).
 - ☐ Additional relevant documents have been discovered during the top-up search.
 - ☐ No top-up search was carried out by this Authority because it would serve no useful purpose.
7. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded".

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-29</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-29</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-29</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item I

Basis of the report

Together with the demand for International Preliminary Examination, applicant filed an amended set of claims 1-29 replacing the previous set of claims 1-32.

The amendments are allowable, since claims 1 and 9 now contain the features of previous claim 13. Previous claims 11-13 were deleted, since their subject matter does not fall within the scope of claim 1 anymore, or because they were superfluous. In present claims 13 and 22, those compounds were deleted which do not fall under the scope of present claim 1 anymore. Claim 20 was amended to clarify the term [19CD]-isoGlu according to the teaching of page 24 3rd paragraph. Furthermore, references to previous claims were corrected to the present claim numbers.

All amendments are allowable, since they do not add subject matter to the application.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1 WO 99/34764 A2 (AMYLIN PHARMACEUTICALS INC [US]) 15 July
 1999 (1999-07-15) cited in the application

Novelty

The subject matter of claims 1-32 is regarded to be novel (Article 33(2) PCT).

Inventive Step

D1 is regarded as closest prior art. D1 discloses Cyclo-[Asp2, Lys7]-h-Amylin and its receptor binding properties (see table A on page 84, ref to compound 2)). The difference of the subject matter of claim 1 and the teaching of D1 is the deletion of the amino acids in positions 21-22 and optionally containing a modified N-terminus carrying an half-life extending moiety, like a C20 dicarboxylic acid bound to the N-terminal amino acid via γ -Glutamic acid. Furthermore the compounds of invention have a sarcosine residue at position 24 and a N-methyl-Isoleucine at position 26. The technical effect of said differences leads to higher stability at neutral pH-values together with a high receptor affinity.

The problem is thus formulated as how to provide alternative amylin analogues having favourable pharmacological properties.

The solution as defined in claim 1 is found to be inventive (Article 33(3) PCT) because the compounds differ structurally from known amylin derivatives and solve the technical problem posed.

Test compounds falling under the scope of claim 1 show good binding properties towards the human calcitonin receptor (hCT-R) or the human amylin 3 receptor (hAMYR3) (see example 2 and table 1) compared to reference compounds. Those tested also show better chemical stability (example 5, table 2) than reference compounds and also showed an effect on body weight and food intake.

Industrial Applicability

The subject matter of claims 1-32 is regarded to be industrially applicable (Article 33(4) PCT).

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The description contains an example 8, wherein it is disclosed how the compounds of application are tested for basal glucose change in diabetic ZDF rats. Unfortunately there are no results for said experiments. Either said results were forgotten to disclose or omitted with a purpose. As the description now reads, however, it is regarded to be unclear (Article 8 PCT).

In claims 22 and throughout the description an abbreviation [19CD]-isoGlu is used to denote a 19-carboxyl nonadecanoic acid linked to isoglutamate. Especially in claim 22 and on pages 40-43 said abbreviation is used within peptide compounds, wherein the amino acids are denoted by their one letter code. Such a use of an abbreviation comprising the letters C and D is regarded to lack clarity, since said letters could be (mis)interpreted as Cystein and Aspartic Acid (Article 8 PCT).

The description needs to be amended to the scope of present claims. Right now the application as a whole is regarded to lack clarity (Article 8 PCT).

CLAIMS

1. An amylin analogue which is a compound having the formula:
R¹-Z-R²
- 5 wherein
R¹ is hydrogen, C₁₋₄ acyl, benzoyl or C₁₋₄ alkyl, or a half-life extending moiety M,
wherein M is optionally linked to Z via a linker moiety L;
R² is OH or NHR³, wherein R³ is hydrogen or C₁₋₃-alkyl; and
Z is an amino acid sequence of formula I:
- 10 X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-X17-Arg-X19-X20-
Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-X27-Ser-Ser-Thr-Glu-X32-Gly-Ser-X35-Thr-X37 (I)
wherein
X1 is selected from the group consisting of Arg, Lys and Glu;
X3 is selected from the group consisting of Gly, Gln and Pro;
- 15 X4 is selected from the group consisting of Thr and Glu;
X5 is selected from the group consisting of Ala and Leu;
X6 is selected from the group consisting of Thr and Ser;
X10 is selected from the group consisting of Glu and Gln;
X14 is selected from the group consisting of Aad, His, Asp, Asn and Arg;
- 20 X17 is selected from the group consisting of Gln, His and Thr;
X19-X20 is selected from Ser-Ser, Thr-Thr, Ala-Thr, Ala-Ala, Gly-Thr, Gly-Gly and
Ala-Asn or is absent;
X27 is selected from the group consisting of Leu and Pro;
X32 is selected from the group consisting of Val and Thr;
- 25 X35 is selected from the group consisting of Asn and Ser;
X37 is selected from the group consisting of Hyp and Pro; and
X2 and X7 are amino acid residues whose side chains together form a lactam bridge,
wherein:
X2 is Asp and X7 is Lys;
- 30 X2 is Asp and X7 is Orn;
X2 is Asp and X7 is Dab;
X2 is Asp and X7 is hLys;
X2 is Dap and X7 is Aad;
X2 is Glu and X7 is Dab; or
- 35 X2 is Dab and X7 is Glu;
or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

2. An amylin analogue according to claim 1 wherein X1 is selected from Arg and Lys.
3. An amylin analogue according to claim 1 or claim 2 wherein X3 is Gly, X4 is Thr, X5 is Ala and/or X6 is Thr.
4. An amylin analogue according to claim 3 wherein X3 is Gly, X4 is Thr, X5 is Ala and X6 is Thr.
5. An amylin analogue according to any one of the preceding claims wherein X14 is selected from His, Asp and Aad.
6. An amylin analogue according to any one of the preceding claims wherein X17 is Gln.
7. An amylin analogue according to any one of the preceding claims wherein X19-X20 is selected from Ser-Ser and Thr-Thr, or is absent.
8. An amylin analogue according to any one of the preceding claims wherein X32 is Val, X35 is Asn and/or X37 is Hyp.
9. An amylin analogue according to claim 1 wherein Z is an amino acid sequence of formula II:
X1-X2-Gly-Thr-Ala-Thr-X7-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-Gln-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-X27-Ser-Ser-Thr-Glu-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Hyp (II)
wherein
X1 is selected from Arg and Lys;
X10 is selected from the group consisting of Glu and Gln;
X14 is selected from the group consisting of Aad, Asp and His;
X19-X20 is selected from Ser-Ser and Thr-Thr or is absent;
X27 is selected from the group consisting of Leu and Pro; and
X2 and X7 are amino acid residues whose side chains together form a lactam bridge, wherein:
X2 is Asp and X7 is Lys;
X2 is Asp and X7 is Orn;
X2 is Asp and X7 is Dab;
X2 is Asp and X7 is hLys;

X2 is Dap and X7 is Aad;
 X2 is Glu and X7 is Dab; or
 X2 is Dab and X7 is Glu.

5 10. An amylin analogue according to claim 9 wherein X14 is Aad, X19-X20 is Ser-Ser and X27 is Leu.

11. An amylin analogue according to any one of the preceding claims wherein:
 X2 is Asp and X7 is Lys; or
 10 X2 is Asp and X7 is Orn.

12. An amylin analogue according to any one of claims 1 to 9 or 11 wherein X14 is selected from Asp and Aad.

15 13. An amylin analogue according to claim 1 wherein Z is an amino acid sequence selected from the group consisting of:

RD()GTAT-Dab()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp

RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp

RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp

RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp

RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNTP

RD()GTAT-Orn()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp

RD()GTAT-Orn()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp

RD()GTAT-Orn()-ATERLARFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp

ED()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp

RD()GEATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp

RD()GTLTK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp

RD()GTASK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp

RD()GTATK()ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGST-Hyp
 RD()GTATK()ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
 RD()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGST-Hyp
 RD()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
 RD()GTAT-hLys()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
 RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
 RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGST-Hyp
 RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
 RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
 RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGST-Hyp
 RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRATF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
 RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
 RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
 RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
 RD()PTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
 ED()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGST-Hyp
 RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
 RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRGGF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
 RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRANF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp
 RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGST-Hyp

RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTETGSNT-Hyp
ED()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
KD()GTATK()ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNTHyp
RD()GTATK()ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
RD()GTATK()ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
RD()GTATK()ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTETGSNT-Hyp
KD()GTATK()ATQRLANFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
KD()GTATK()ATQRLANFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTETGSNT-Hyp
R-Dap()-GTAT-Aad()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
R-Dab()-GTATE()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp
RE()GTAT-Dab()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

14. An amylin analogue according to any one of the preceding claims wherein R¹ is M or M-L-.

5

15. An amylin analogue according to claim 14 wherein M is a lipophilic substituent comprising a hydrocarbon chain having from 10 to 24 C atoms, e.g. from 14 to 22 C atoms, e.g. from 16 to 20 C atoms.

10 16. An amylin analogue according to claim 15 wherein the lipophilic substituent comprises a carboxylic acid group at the end of the hydrocarbon chain.

17. An amylin analogue according to claim 16 wherein the lipophilic substituent is a 15-carboxy-pentadecanoyl, 17-carboxy-heptadecanoyl or 19-carboxy-nonadecanoyl moiety.
- 5 18. An amylin analogue according to any one of claims 14 to 17 wherein the linker L comprises a residue of Gly, Pro, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Cys, Phe, Tyr, Trp, His, Lys, Arg, Gln, Asn, α -Glu, γ -Glu, ϵ -Lys, Asp, β -Asp, Ser, Thr, Gaba, Aib, β -Ala (i.e. 3-aminopropanoyl), 4-aminobutanoyl, 5-aminopentanoyl, 6-aminohexanoyl, 7-aminoheptanoyl, 8-aminooctanoyl, 9-aminononanoyl, 10-aminodecanoyl or 8Ado
10 (i.e. 8-amino-3,6-dioxaoctanoyl).
19. An amylin analogue according to claim 18 wherein L is a residue of Glu, γ -Glu, ϵ -Lys, β -Ala, 4-aminobutanoyl, 8-aminooctanoyl or 8Ado.
- 15 20. An amylin analogue according to claim 19 wherein R1 is a 19-carboxy-nonadecanoyl group covalently attached to the alpha amino group of an iso-glutamic acid linker ([19CD]-isoGlu).
21. An amylin analogue according to any one of the preceding claims wherein R²
20 is NH₂.
22. An amylin analogue according to claim 1 which is:
- | | |
|--|--------------|
| [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Dab()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂ | (Compound 2) |
| [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂ | (Compound 3) |
| [19CD]-isoGlu-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂ | (Compound 4) |
| [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGST-Hyp-NH ₂ | (Compound 5) |
| [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂ | (Compound 6) |
| [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTNH ₂ | (Compound 7) |
| [19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A- | (Compound |

Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	8)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Compound 9)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLARFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Compound 10)
[19CD]-isoGlu-ED()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Compound 11)
[19CD]-isoGlu-RD()GEATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Compound 12)
[19CD]-isoGlu-RD()GTLTK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Compound 13)
[19CD]-isoGlu-RD()GTASK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Compound 14)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Compound 15)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Compound 16)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Compound 17)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Compound 18)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-hLys()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Compound 19)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Compound 20)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Compound 21)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsST-Hyp-NH ₂	(Compound 22)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Compound 23)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Compound 24)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRATF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Compound 25)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly(Me)-A-	(Compound

Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	26)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Compound 27)
[19CD]-isoGlu-RD()QTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Compound 28)
[19CD]-isoGlu-RD()PTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Compound 29)
[19CD]-isoGlu-ED()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Compound 30)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Compound 31)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRGGF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Compound 32)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRANF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Compound 33)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Compound 34)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Compound 35)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTETGST-Hyp-NH ₂	(Compound 36)
[19CD]-isoGlu-ED()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSFGly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Compound 37)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Compound 38)
[19CD]-isoGlu-KD()GTATK()ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-Alle(Me)-LSSTEVGSTHyp-NH ₂	(Compound 39)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Compound 40)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Compound 41)
[19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTETGST-Hyp-NH ₂	(Compound 42)
[19CD]-isoGlu-KD()GTATK()ATQRLANFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	(Compound 43)
[19CD]-isoGlu-KD()GTATK()ATQRLANFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-	(Compound

LSSTETGSNT-Hyp-NH ₂	44)
[19CD]-isoGlu-R-Dap()-GTAT-Aad()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Compound 48)
[19CD]-isoGlu-R-Dab()-GTATE()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Compound 49)
[19CD]-isoGlu-RE()-GTAT-Dab()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp-NH ₂	(Compound 51)
or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.	

23. A pharmaceutical composition comprising an amylin analogue according to any one of the preceding claims in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, excipient or vehicle.

24. A method for the synthesis of an amylin analogue according to any one of claims 1 to 22 comprising synthesising the analogue by solid-phase or liquid-phase peptide synthesis methodology, optionally isolating and/or purifying the final product, and optionally further comprising the step of forming an amide bond between the side chains at positions 2 and 7.

25. An amylin analogue according to any one of claims 1 to 22 for use in a method of medical treatment.

26. An amylin analogue according to any one of claims 1 to 22 for use in a method of treating, inhibiting or reducing weight gain, promoting weight loss and/or reducing excess body weight.

27. An amylin analogue according to any one of claims 1 to 22 for use in a method of treating obesity, morbid obesity, obesity prior to surgery, obesity-linked inflammation, obesity-linked gallbladder disease and obesity-induced sleep apnea and respiratory problems, degeneration of cartilage, osteoarthritis, or reproductive health complications of obesity or overweight.

28. An amylin analogue according to any one of claims 1 to 22 for use in a method of prevention or treatment of Alzheimer's disease, diabetes, type 1 diabetes, type 2 diabetes, pre-diabetes, insulin resistance syndrome, impaired glucose tolerance (IGT), disease states associated with elevated blood glucose levels,

metabolic disease including metabolic syndrome, hyperglycemia, hypertension, atherogenic dyslipidemia, hepatic steatosis ("fatty liver"; including non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which itself includes non-alcoholic steatohepatitis (NASH)), kidney failure, arteriosclerosis (e.g. atherosclerosis), macrovascular disease, 5 microvascular disease, diabetic heart disease (including diabetic cardiomyopathy and heart failure as a diabetic complication), coronary heart disease, peripheral artery disease or stroke, and combinations thereof.

29. An amylin analogue according to any one of claims 1 to 22 for use in a 10 method of lowering circulating LDL levels and/or increasing HDL/LDL ratio.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

(Capítulo 11 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o agente GRFFP7286826	PARA MÁS ACCIÓN Véase el Formulario PCTAPEA/416	
Solicitud internacional no. PCT/EP2017/072718	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 11.09.2017	Fecha de prioridad (día/mes/año) 09.09.2016
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o clasificación nacional y CIP INV. C07K14/575		
Solicitante ZEALAND PHARMA A/S		
1. El presente informe es el informe de examen preliminar internacional, establecido por esta autoridad encargada del examen preliminar internacional en virtud del Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este INFORME consta de un total de 2 hojas, incluyendo esta portada. 3. Este informe también va acompañado de ANEXOS, que incluyen: a. r21 (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de 1Q hojas, como sigue: r21 hojas de la descripción, reivindicaciones y/o planos que hayan sido enmendados y/o hojas que contengan rectificaciones autorizadas por esta Autoridad, a menos que las hojas de manifiesto hayan sido reemplazadas o canceladas, y cualquier carta que las acompañe (véanse las Reglas 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, y la Sección 607 de las Instrucciones). D que contengan rectificaciones, cuando la decisión haya sido tomada por esta Autoridad no de tomarlas en cuenta por no haber sido autorizadas o notificadas a esta Autoridad en el momento en que esta Autoridad comenzó a redactar este informe, así como las cartas que lo acompañan (Reglas 66.4bis, 70.2(e), 70.16 y 91.2). D sustituyó las hojas y las cartas que las acompañan, cuando esta Autoridad considere que las hojas que las sustituyen contienen una enmienda que va más allá de la divulgación en la solicitud internacional tal como fue presentada, o bien que las hojas que las sustituyen no iban acompañadas de una carta en la que se indique en qué se basan las enmiendas en la solicitud tal como fue presentada, tal como se indica en el punto 4 de la Casilla n.º 1 y en la Casilla de Suplementos (véase la Regla 70.16(b)). b. D (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indíquese el tipo y el número de portador(es) electrónico(s)), que contenga una lista de secuencias, en forma de archivo de texto del Anexo C/ST.25, tal como se indica en la casilla suplementaria relativa a la lista de secuencias (véase el párrafo 3ter del Anexo C de las Instrucciones Administrativas).		
4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes: r21 Recuadro No. 1 Base del informe D Recuadro No. 11 Prioridad D Recuadro No. 111 No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial D Casilla No. IV Falta de unidad de invención r21 Casilla n.º V Declaración motivada en virtud del artículo 35, apartado 2, con respecto a la novedad, la actividad inventiva o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en apoyo de dicha declaración D Casilla No. VI Ciertos documentos citados D Casilla n.º VII Ciertas irregularidades en la solicitud internacional r21 Recuadro No. VIII Algunas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la solicitud de examen preliminar internacional 09.05.2018	Fecha de finalización de este informe 24.08.2018	

Nombre y dirección postal de la autoridad encargada del examen <u>preliminar</u> internacional: Oficina Europea de Patentes P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +3170340- 3016	Funcionario autorizado Fuhr, Christian Teléfono +31 70 340-3510	
--	---	--

Formulario PCHPEA/ 409 (portada) (enero de 2015)

Recuadro No. 1 Base del informe

1. En cuanto al **lenguaje**, el presente informe se basa en

IZI la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada

D una traducción de la solicitud internacional a , que es el idioma de una traducción proporcionada a los fines de.....
.....:

D búsqueda internacional (en virtud de las Reglas 12.3.a) y 23.1.b))

D publicación de la solicitud internacional (en virtud de la Regla 12.4.a))

D examen preliminar internacional (en virtud de las Reglas 55.2.a) y/o 55.3.a) y b))

2. Con respecto a los **elementos*** de la solicitud internacional, el presente informe se basa en *(las hojas de reemplazo que se han entregado a la Oficina receptora en respuesta a una invitación en virtud del Artículo 14 se denominan en el presente informe "originales/presentados" y no se adjuntan al presente informe):*

**Descripción,
Páginas**

tal como se presentó originalmente

1-55

**Reclamaciones,
Números**

presentada con la solicitud de examen preliminar internacional lejano

1-29

D una lista de secuencias - vea el Cuadro Suplementario Relativo a la Lista de D Secuencias.

3. IZI Las modificaciones han dado lugar a la cancelación

de: D la descripción, páginas

IZI las reivindicaciones,

núms. 30-32 D los dibujos,

pliegos de figuras

D la lista de secuencias (*especifique*):

4. D El presente informe se ha elaborado como si no se hubieran introducido las modificaciones que se enumeran a continuación, ya que, o bien se considera que van más allá de la divulgación tal como se presentaron, o bien no iban acompañadas de una carta en la que se indique en qué se basan las modificaciones de la solicitud tal como se presentaron, tal como se indica en el recuadro de complementos (Reglas 70.2(c) y (e-bis)):

D la descripción, páginas

D las reivindicaciones,

Nos.

D los dibujos, sheetsifigs

D la lista de secuencias (*especifique*):

5. D Este informe ha sido elaborado:

D teniendo en cuenta la **rectificación de un error manifiesto** autorizado por esta Autoridad o notificado a ella en virtud de la Regla 91 (Reglas 66.1.d-bis) y 70.2.e)).

D sin tener en cuenta la **rectificación de un error manifiesto** autorizado por esta Administración o notificado a la misma en virtud de la Regla 91 (Reglas 66.4bis y 70.2.e)).

6. IZI Con respecto a las búsquedas complementarias (Reglas 66.1 *ter* y 70.2(f)):

IZI Esta Autoridad realizó una búsqueda complementaria el 13.08.2018 (todos los documentos descubiertos figuran en el recuadro complementario relativo a la búsqueda complementaria).

D Se han descubierto otros documentos relevantes durante la búsqueda de recarga.

D Esta Autoridad no realizó ninguna búsqueda complementaria porque no serviría de nada.

7. Se han recibidoD
búsqueda internacional deAuthority(ies)
preparar este informe (Regla 45bis.8.b) y e)).

informes complementarios de
Alave y se han tenido en cuenta al

**If ítem 4 applies, sorne oral/ de dichas hojas podrá llevar la indicación "sustituido".*

Casilla nºV Declaración motivada con arreglo al artículo 35, apartado 2, en relación con la novedad, la actividad inventiva o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en apoyo de dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Sí:	Reclamacion
	No:	es Reclamacion es
Actividad inventiva (IS)	Sí:	Reclamacion
	No:	es Reclamacion es
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reclamacion
	No:	es Reclamacion es

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja aparte

Recuadro NºVIII Algunas observaciones sobre la solicitudVIII internacional

Se hacen las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción y los dibujos o sobre la cuestión de si las reivindicaciones están plenamente respaldadas por la descripción:

ver hoja aparte

Punto 1 del orden del día

1. Fundamento del informe

Junto con el examen preliminar internacional de la demanda, el solicitante presentó un conjunto modificado de reivindicaciones 1-29 que sustituía al conjunto anterior de reivindicaciones 1-32.

Las modificaciones son admisibles, ya que las reivindicaciones 1 y 9 contienen ahora las características de la reivindicación 13 anterior. Se suprimieron las reivindicaciones anteriores 11-13, ya que su objeto ya no entra en el ámbito de aplicación de la reivindicación 1, o porque eran superfluas. En las actuales declaraciones de propiedades 13 y 22, se eliminaron los compuestos que ya no entran en el ámbito de aplicación de la presente declaración 1. Se enmendó la Reclamación 20 para aclarar el término [19CD]-isoGlu de acuerdo con la enseñanza de la página 24, tercer párrafo. Además, se corrigieron las referencias a las reclamaciones anteriores a los números de las reclamaciones actuales.

Todas las enmiendas son admisibles, ya que no añaden materia a la solicitud.

Punto V

Declaración motivada con respecto a la novedad, la actividad inventiva o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en apoyo de dicha declaración

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D11999 WO 99/34764 A2 (AMYLIN PHARMACEUTICALS INC[US]) 15 de julio (1999-07-15) citado en la solicitud

Novedad

El objeto de las reivindicaciones 1-32 se considera nuevo (Artículo 33.2) PCT).

Actividad Inventiva

D1 se considera el estado de la técnica más próximo. D1 revela Ciclo-[Asp2, Lys7]-h-Amilina y sus propiedades de unión al receptor (ver tabla A en la página 84, ref. al compuesto 2)). La diferencia entre la materia de la alegación 1 y la enseñanza de D1 es la supresión de los aminoácidos en las posiciones 21-22 y que contienen opcionalmente un N-terminal modificado que tiene una vida media que se extiende por la mitad, como un ácido dicarboxílico C20 unido al aminoácido N terminal a través del ácido y-glutámico. Además los compuestos de invención tienen un residuo de sarcosina en la posición 24 y un N-metil-Isoleucina en la posición 26. El efecto

técnico de dichas diferencias conduce a una mayor estabilidad en valores neutros de pH junto con una alta afinidad de receptores.

El problema es así formulado cuando para proporcionar alternativas amylin análogos habiendo propiedades farmacológicas favorables.

La solución, tal como se define en la reivindicación 1, es errónea por ser inventiva (artículo 33, apartado 3, del PCT), ya que los compuestos difieren estructuralmente de los derivados de la amilina conocidos y resuelven el problema técnico planteado. Los compuestos de prueba que entran en el ámbito de la alegación 1 muestran buenas propiedades de unión hacia el receptor de calcitonina humana (hCT-R) o el receptor de amilina humana 3 (hAMYR3) (véase el ejemplo 2 y la tabla 1) en comparación con los compuestos de referencia. Los probados también muestran una mejor estabilidad química (ejemplo 5, tabla 2) que los compuestos de referencia y también mostraron un efecto sobre el peso corporal y la ingesta de alimentos.

Aplicabilidad Industrial

Se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-32 es de aplicación industrial (Artículo 33.4) PCT).

Punto VIII

Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

La descripción contiene un ejemplo 8, en el que se revela cómo se prueban los compuestos de aplicación en ratas diabéticas con ZDF. Desafortunadamente no hay resultados en dichos experimentos. O bien dichos resultados eran difíciles de revelar o bien se omitieron con un propósito. Sin embargo, como se lee ahora en la descripción, se considera que no está claro (Artículo 8 del PCT).

En las reivindicaciones 22 y a lo largo de la descripción se utiliza una abreviatura [19CD]-isoGlu para designar un ácido 19-carboxil nonadecanoico vinculado al isoglutamato. Especialmente en la afirmación 22 y en las páginas 40-43 dice que la abreviatura se utiliza dentro de los compuestos peptídicos, donde los aminoácidos son denotados por su código de una letra. Se considera que este uso de una abreviatura que comprende las letras C y D carece de claridad, ya que dichas letras podrían interpretarse (erróneamente) como cisteína y ácido aspártico (Artículo 8 del PCT).

La descripción debe modificarse en el ámbito de aplicación de las presentes reivindicaciones. En este momento se considera que la solicitud en su conjunto carece de claridad (Artículo 8 del PCT).

RECLAMACIONES

1. Un análogo de la amilina que es un compuesto que tiene la fórmula: R1-Z-R2
- 5 en el cual
R1 es hidrógeno, C1-4 acil, benzoilo o C1-4 alquilo, o una semivida que extiende la fracción M, en la que M se une opcionalmente a Z a través de una fracción L de enlace;
R2 es OH o NHR3, donde R3 es hidrógeno o C1-3-alquilo; y
Z es una secuencia de aminoácidos de la fórmula 1:
- 10 X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-X 17-Arg-X19-X20-Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-X27-Ser-Ser-Thr-Glu-X32-Gly-Ser-X35-Thr-X37 (1)
en el cual
X1 se selecciona del grupo formado por Arg, Lys y Glu; X3 se selecciona del grupo formado por Gly, Gin y Pro;
- 15 X4 se selecciona del grupo formado por Thr y Glu; X5 se selecciona del grupo formado por Ala y Leu; X6 se selecciona del grupo formado por Thr y Ser; X10 se selecciona del grupo formado por Glu y Gin;
X14 se selecciona del grupo formado por Aad, His, Asp, Asn y Arg;
- 20 X17 se selecciona del grupo formado por Gin, His y Thr;
X19-X20 se selecciona entre Ser-Ser, Thr-Thr, Ala-Thr, Ala-Ala, Gly-Thr, Gly-Gly y Ala-Asn o está ausente;
X27 se selecciona del grupo formado por Leu y Pro; X32 se selecciona del grupo formado por Val y Thr;
- 25 X35 se selecciona del grupo formado por Asn y Ser;
X37 se selecciona del grupo formado por Hyp y Pro; y
X2 y X7 son residuos de aminoácidos cuyas cadenas laterales forman un puente de lactam, en el cual:
X2 es Asp y X7 es Lys;
- 30 X2 es Asp y X7 es Orn; X2 es Asp y X7 es Dab; X2 es Asp y X7 es hlys; X2 es Dap y X7 es Aad; X2 es Glu y X7 es Dab; o
- 35 X2 es Limanda y X7 es Pegamento;
o una sal farmacéutica aceptable o un disolvente de la misma.

2. Una amilina análoga según la alegación 1 en la que se selecciona X1 de Arg y Lys.
3. Un análogo de la amilina de acuerdo con la alegación 1 o la alegación 2 en la que X3 es Gly, X4 es
- 5 Thr, X5 es Ala y/o X6 es Thr.
4. Una amilina análoga de acuerdo con la afirmación 3 en la que X3 es Gly, X4 es Thr, X5 es Ala y X6 es Thr.
- 10 5. Una amilina análoga de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones anteriores en la que X14 se selecciona de His, Asp y Aad.
6. Un análogo de la amilina de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones anteriores en las que X17 es ginebra.
- 15 7. Una amilina análoga de acuerdo con cualquiera de las declaraciones anteriores en las que se selecciona X19-X20 de Ser-Ser y Thr-Thr, o está ausente.
8. Un análogo de la amilina de acuerdo con cualquiera de las declaraciones anteriores en las que
- 20 X32 es Val, X35 es Asn y/o X37 es Hyp.
9. Un análogo de la amilina según la alegación 1 en la que Z es una secuencia de aminoácidos de la fórmula 11:
X1-X2-Gly-Thr-Ala-Thr-X7-Ala-Thr-X10-Arg-Leu-Ala-X14-Phe-Leu-Gln-Arg-X19-X20-
25 Phe-Gly(Me)-Ala-Ile(Me)-X27-Ser-Ser-Thr-Glu-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Hyp (11)
en el cual
X1 se selecciona entre Arg y Lys;
X10 se selecciona del grupo formado por Glu y Gin;
X14 se selecciona del grupo formado por Aad, Asp y His;
30 X19-X20 se selecciona entre Ser-Ser y Thr-Thr o está ausente; X27 se selecciona entre el grupo formado por Leu y Pro; y
X2 y X7 son residuos de aminoácidos cuyas cadenas laterales forman un puente de lactam, en el cual:
X2 es Asp y X7 es Lys;
35 X2 es Asp y X7 es Orn;
X2 es Asp y X7 es Dab;

X2 es Asp y X7 es hlys;

X2 es Dap y X7 es Aad; X2
es Glu y X7 es Dab; o X2
es Dab y X7 es Glu.

- 5 10. Una amilina análoga de acuerdo con la afirmación 9 en la que X14 es Aad,
X19-X20 es Ser Ser y X27 es Leu.
11. Un análogo de la amilina de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones
anteriores: X2 es Asp y X7 es Lys; o
- 10 X2 es Asp y X7 es Orn.
12. Una amilina análoga de acuerdo a cualquiera de las afirmaciones 1 a 9 u
11 donde X14 es seleccionado de Asp y Aad.
- 15 13. Un análogo de la amilina de acuerdo con la alegación 1 en la que Z
es una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo compuesto por:

RD()GTAT-Dab()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGSNTHyp
RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GTAT-Orn()-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTP
RD()GTAT-Orn()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GTAT-Orn()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGSNTHyp
RD()GTAT-Orn()-ATERLARFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
ED()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GEATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GTLTK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp
RD()GTASK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSNTHyp

RD()GTATK()A TQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-1Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp

RD()GTATK()A TQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-1Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp

RD()GTATK()A TERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-1Ile(Me)-PSSTEVGsNT-Hyp

RD()GTATK()A TERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-1Ile(Me)-LSSTEVGsNT-Hyp

RD()GTAT-hIys()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT
Hyp

RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)
LSSTEVGsNT-Hyp

RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)
PSSTEVGsNT-Hyp

RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)
LSSTEVGsNT-Hyp

RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)
LSSTEVGsNT-Hyp

RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)
PSSTEVGsNT-Hyp

RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRATF-Gly(Me)-A-Ile(Me)
LSSTEVGsNT-Hyp

RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly(Me)-A-1Ile(Me)
LSSTEVGsNT-Hyp

RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly(Me)-A-1Ile(Me)
LSSTEVGsNT-Hyp

RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly(Me)-A-1Ile(Me)
LSSTEVGsNT-Hyp

RD()PTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-1Ile(Me)-LSSTEVGsNT
Hyp

ED()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-PSSTEVGsNT
Hyp

RD()GTATK()A TERLA-Aad-FLQRAAF-Gly(Me)-A-1Ile(Me)-LSSTEVGsNT
Hyp

RD()GTATK()A TERLA-Aad-FLQRGGF-Gly(Me)-A-1Ile(Me)-LSSTEVGsNT
Hyp

RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRANF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGsNT
Hyp

RD()GTATK()A TERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-1Ile(Me)-PSSTEVGsNT
Hyp

RD()GTATK()A TERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTNT
Hyp

RD()GTATK()A TERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTETGSTNT
Hyp

ED()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSFGly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTNT
Hyp

RD()GTATK()A TERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTNT
Hyp

KD()GTATK()ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-Alle(Me)-LSSTEVGSTNTHyp

RD()GTATK()ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTNT
Hyp

RD()GTATK()A TQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTNT-Hyp

RD()GTATK()A TQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTETGSTNT-
Hyp KD()GTATK()ATQRLANFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-
LSSTEVGSTNT-Hyp

KD()GTATK()ATQRLAN FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTETGSTNT-Hyp

R-Dap()-GTA T-Aad()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)
LSSTEVGSTNT-Hyp

R-Dab()-GTA TE()ATERLAH FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTNT
Hyp

RE()GTAT-Dab()-A TERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-LSSTEVGSTNT
Hyp

o una sal farmacéutica aceptable o un disolvente de la misma.

14. Un análogo de la amilina de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones anteriores donde R1 es Mor M-L-.

5

15. Un análogo de la amilina según la alegación 14 en la que M es un sustituto lipofílico que comprende una cadena de hidrocarburos con átomos de 10 a 24 C, por ejemplo, átomos de 14 a 22 C, por ejemplo, átomos de 16 a 20 C.

1O 16. Un análogo de la amilina según la alegación 15 en la que el sustituto lipófilo comprende un grupo de ácido carboxílico al final de la cadena de1O 16. hidrocarburos.

17. Un análogo de la amilina según la alegación 16 en la que el sustituto lipofílico es una fracción de 15 carboxy-pentadecanoyl, 17-carboxy-heptadecanoyl o 19-carboxy nonadecanoyl.
- 5 18. Un análogo de la amilina según cualquiera de las afirmaciones 14 a 17 en las que el enlazador L comprende un residuo de Gly, Pro, Ala, Val, Leu, Ile, Met, Cys, Phe, Tyr, Trp, His, Lys, Arg, Gln, Asn, α-Glu, γ-Glu, E-Lys, Asp, p-Asp, Ser, Thr, Gaba, Aib, P-Ala (i.e. 3-aminopropanoil), 4-aminobutanoil, 5-aminopentanoil, 6-aminohexanoil, 7-aminoheptanoil, 8-aminooctanoil, 9-aminononanoil, 10-aminodecanoil u 8Adoil.
- 10 (es decir, 8-amino-3,6-dioxaoctanoil).
19. Un análogo de la amilina según la alegación 18 en la que L es un residuo de Glu, γ- Glu, E-Lys, P-Ala, 4-aminobutanoil, 8-aminooctanoil u 8Ado.
- 15 20. Un análogo de la amilina según la alegación 19 en la que R1 es un grupo de 15 20. 19 carboxy-pentadecanoyl unido covalentemente al grupo amino α de un ligador de ácido isoglutámico ([19CD]-isoGlu).
21. Un análogo de la amilina de acuerdo con cualquiera de las declaraciones anteriores en las que R2
- 20 es NH₂.
22. Un análogo de la amilina según la alegación 1, que es:
- | | |
|---|------------------|
| 19CD]-isoGlu-RD(GTAT-Dab)-ATERLAH FLQRSSF-Gly(Me)-A
Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH₂ | (Compuesto
2) |
| 19CD]-isoGlu-RD(GTAT-Orn)-ATERLAH FLQRSSF-Gly(Me)-A
Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH₂ | (Compuesto
3) |
| 19CD]-isoGlu-isoGlu-RD(GTAT-Orn)-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)
A-Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH₂ | (Compuesto
4) |
| 19CD]-isoGlu-RD(GTAT-Orn)-ATERLAH FLQRSSF-Gly(Me)-A
Ile(Me)-PSSTEVGST-Hyp-NH₂ | (Compuesto
5) |
| 19CD]-isoGlu-RD(GTAT-Orn)-ATERLAHFLQRF-Gly(Me)-A-Ile(Me)
LSSTEVGST-Hyp-NH₂ | (Compuesto
6) |
| 19CD]-isoGlu-RD(GTAT-Orn)-ATERLAHFLHRSSF-Gly(Me)-A
Ile(Me)-LSSTEVGST NTP-N H₂ | (Compuesto
7) |
| 19CD]-isoGlu-RD(GTAT-Orn)-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A- | (Compuesto |

Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	8)
19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-(Compuesto	
Ile(Me)-PSSTEVGST-Hyp-NH ₂	9)
19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLARFLQRSSF-Gly(Me)-A-(Compuesto Ile(Me)-	
LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	10)
19CD]-isoGlu-ED()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-(Compuesto	
LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	11)
19CD]-isoGlu-RD()GEATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-(Compuesto	
LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	12)
19CD]-isoGlu-RD()GTLTK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-(Compuesto	
LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	13)
19CD]-isoGlu-RD()GTASK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-(Compuesto	
LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	14)
19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-(Compuesto	
PSSTEVGST-Hyp-NH ₂	15)
19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-(Compuesto	
LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	16)
19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-(Compuesto	
PSSTEVGST-Hyp-NH ₂	17)
19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-(Compuesto	
LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	18)
19CD]-isoGlu-RD()GTAT-hLys()-ATERLAH FLQRSSF-Gly(Me)-A-(Compuesto	
Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	19)
19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-(Compuesto	
Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	20)
19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-(Compuesto	
Ile(Me)-PSSTEVGST-Hyp-NH ₂	21)
19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLTRSSF-Gly(Me)-A-(Compuesto	
Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	22)
19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-(Compuesto	
Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	23)
19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-(Compuesto	
Ile(Me)-PSSTEVGST-Hyp-NH ₂	24)
19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRATF-Gly(Me)-A-(Compuesto	
Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	25)
[19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly(Me)-A-	(Compuesto

Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	26)
19CD]-isoGlu-RD()GTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly(Me)-A-(Compuesto	
Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	27)
19CD]-isoGlu-RD()QTAT-Orn()-ATERLA-Aad-FLQRGTF-Gly(Me)-A-(Compuesto	
Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	28)
19CD]-isoGlu-RD()PTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-(Compuesto Ile(Me)-	
LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	29)
19CD]-isoGlu-ED()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-(Compuesto Ile(Me)-	
PSSTEVGST-Hyp-NH ₂	30)
19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRAAF-Gly(Me)-A-(Compuesto Ile(Me)-	
LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	31)
19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRGGF-Gly(Me)-A-(Compuesto	
Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	32)
19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRANF-Gly(Me)-A-(Compuesto	
Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	33)
19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-(Compuesto Ile(Me)-	
PSSTEVGST-Hyp-NH ₂	34)
19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-(Compuesto Ile(Me)-	
LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	35)
19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-(Compuesto Ile(Me)-	
LSSTETGST-Hyp-NH ₂	36)
19CD]-isoGlu-ED()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRSSFGly(Me)-A-(Compuesto Ile(Me)-	
LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	37)
19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATERLA-Aad-FLQRTTF-Gly(Me)-A-(Compuesto Ile(Me)-	
LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	38)
19CD]-isoGlu-KD()GTATK()ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-(Compuesto Alle(Me)-	
LSSTEVGSTHyp-NH ₂	39)
19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLA-Aad-FLQRSSF-Gly(Me)-A-(Compuesto	
Ile(Me)-LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	40)
19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-(Compuesto	
LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	41)
19CD]-isoGlu-RD()GTATK()ATQRLADFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-(Compuesto	
LSSTETGST-Hyp-NH ₂	42)
19CD]-isoGlu-KD()GTATK()ATQRLAN FLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-(Compuesto	
LSSTEVGST-Hyp-NH ₂	43)
19CD]-isoGlu-KD()GTATK()ATQRLANFLQRSSF-Gly(Me)-A-Ile(Me)-	(Compuesto

LSSTETGS NT-Hyp-N H₂	44)
19CD]-isoGlu-R-Dap()-GTAT-Aad()-ATERLAH FLQRSSF-Gly(Me)-A Ile(Me)-LSSTEVGSTNT-Hyp-NH₂	(Compuesto 48)
19CD]-isoGlu-R-Dab()-GTATE()ATERLAH FLQRSSF-Gly(Me)-A Ile(Me)-LSSTEVGSTNT-Hyp-NH₂	(Compuesto 49)
19CD]-isoGlu-RE()GTAT-Dab()-ATERLAHFLQRSSF-Gly(Me)-A Ile(Me)-LSSTEVGSTNT-Hyp-NH₂	(Compuesto 51)
o una sal farmacéutica aceptable o un disolvente de la misma.	

23. Una composición farmacéutica que comprenda un análogo de la amilina de acuerdo con cualquiera de las declaraciones anteriores en combinación con un producto farmacéutico aceptable.

5 portador, excipiente o vehículo.

24. Método de síntesis de un análogo de amilina según cualquiera de las declaraciones 1 a 22, que consiste en sintetizar la metodología de síntesis del análogo mediante péptido en fase sólida o en fase líquida y, opcionalmente, aislar y/o purificar el producto final,

10 y, opcionalmente, con el paso de formar una unión amídica entre las cadenas laterales en las posiciones 2 y 7.

25. Un análogo de la amilina según cualquiera de las afirmaciones 1 a 22 para su uso en un método de tratamiento médico.

15

26. Un análogo de la amilina de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a 22 para su uso en un método de tratamiento, inhibición o reducción del aumento de peso, promoción de la pérdida de peso y/o reducción del exceso de peso corporal.

20 27. Un análogo de la amilina según cualquiera de las afirmaciones 1 a 22 para su uso en un método de tratamiento de la obesidad, la obesidad mórbida, la obesidad antes de la cirugía, la inflamación relacionada con la obesidad, la enfermedad de la vesícula biliar20 27. relacionada con la obesidad y la apnea del sueño inducida por la obesidad y los problemas respiratorios, la degeneración del cartílago, la artrosis, o las complicaciones de la salud reproductiva de la obesidad o el sobrepeso.

25

28. Un análogo de la amilina según cualquiera de las afirmaciones 1 a 22 para su uso en un método de prevención o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, diabetes, diabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, prediabetes, síndrome de

resistencia a la insulina, alteración de la tolerancia a la glucosa (TIG), estados patológicos asociados con niveles elevados de glucosa en sangre,

enfermedad metabólica: síndrome metabólico, hiperglucemia, hipertensión, dislipidemia aterogénica, esteatosis hepática ("hígado graso"), incluida la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), insuficiencia renal, arteriosclerosis (p. ej., arteriosclerosis), enfermedad vascular,

- 5 enfermedad microvascular, enfermedad cardíaca diabética (incluida la cardiomiopatía diabética y la insuficiencia cardíaca como complicación diabética), enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad arterial periférica o accidente cerebrovascular, y sus combinaciones.

29. Un análogo de la amilina de acuerdo con cualquiera de las afirmaciones 1 a un22 for use in a 1O método para reducir los niveles de LDL en circulación y/o aumentar la relación22 for use in a 1O HDL/LDL.

COLOMBIA

PX 143/19 CO^{CO}
22/05/19

Atentamente se dirige a Usted _____

Ciudadano de _____

mayor y vecino de _____

para manifestarle que en mi condición de Representante legal de la firma

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

domiciliada en

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, DE

Título: **"AMYLIN ANALOGUES"**

confiero poder general, amplio y suficiente a JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS y/o CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia), para que en nuestro nombre y representación soliciten la entrada en fase nacional de la solicitud internacional **PCT/EP2017/072718** y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier autoridad administrativa para los fines arriba indicados.

Dado y firmado en _____

el ____ de _____ de 2019

(firma)

Nombre: _____

Domicilio: _____

The undersigned Dr. Elke SIMON and Dr. Georg FUCHS

Citizen of Germany

adult and living in Germany

in my position of legal Representative of the company

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

with headquarters in

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, DE

Title of the invention: **"AMYLIN ANALOGUES"**

grant ample an sufficient power of attorney to: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS and/or CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, attorneys, adults, residing in Bogotá (Colombia), so that on our behalf and representation request entry into national phase of **PCT/EP2017/072718** and to carry out all the necessary actions before any administrative authority of the aforementioned.

Given and signed in Ingelheim am Rhein, DE

Date: April 15, 2019

Boehringer Ingelheim International GmbH
ppa. ppa.



Dr. Elke SIMON


Dr. Georg FUCHS

Managing Directors and Authorized Signatories

Address: see address of headquarter

COLOMBIA

El suscrito Dr. Elke Simon y Dr. Georg Fuchs

Ciudadanos Alemanes, adulto y residentes en Alemania, en mi condición de Representante Legal de la compañía BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Con domicilio en:

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania.

Título de la invención: ANÁLOGOS DE AMILINA

Confiero poder general, amplio y suficiente a JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS y/o CLEMENICA DELGADO VILLEGAS, abogados, mayores y vecinos de Bogotá (Colombia), para que en nuestro nombre y representación soliciten la entrada en fase nacional de PCT/EP2017/072718 y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier autoridad administrativa para los fines arriba indicados.

Dado y firmado en Ingelheim am Rhein, Alemania

Fecha: Abril 15, 2019

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Ppa. Firmado ppa. Firmado

Dr. Elke Simon Dr. Georg Fuchs

Directores generales y signatarios autorizados

ASSIGNMENT OF INVENTION & PATENT RIGHTS

Parties

- (1) **HEIM-RIETHER, ALEXANDER** c/o Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany (the **"Inventor"**)
- (2) **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG**, whose registered office is at Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany (the **"Employer"**); and
- (3) **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** whose principal office is at Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany (the **"Assignee"**).

Agreed terms

1. Definitions

The definitions in this clause apply in this Assignment.

"Completion Applications" means the completion patent applications, short particulars of which are set out in Part 2 of the Schedule.

"Invention" means the invention entitled AMYLIN ANALOGUES, being the subject matter of the Priority Application.

"Patent Applications" means the Priority Application, the Completion Applications and any future applications linked by one or more priorities to the Priority Application or the Completion Applications and all matter contained in such applications and any and all: ~

- (a) national and regional phase applications of all such applications; and
- (b) divisions, continuations and continuations-in-part of all such applications; and
- (c) patents that may be granted pursuant to any of the aforesaid applications for their full period, including any re-issues, re-examinations, renewals, extensions and Supplementary Protection Certificates.

"Priority Application" means the priority patent application, short particulars of which are set out in Part 1 of the Schedule.

2. Assignment

In consideration of the sum of £1 (sufficiency and receipt of which the Inventor and the Employer expressly acknowledges), the Inventor and the Employer hereby assigns absolutely to the Assignee all his right, title and interest in all countries, regions and territories of the world in, to and arising from the Invention and, with effect from immediately prior to the filing of each, the Patent Applications, including (but not limited to):

- (a) in respect of the Invention and any invention that shall be disclosed in, and all matter that shall be contained in, any of the Patent Applications, the right to file applications, claim priority from such applications, and prosecute and obtain grant of patent or other intellectual property protection in respect of any country, region or territory in the world;
- (b) in respect of each and any Patent Application:
 - (i) the right to claim priority from and to prosecute and obtain grant of patents; and
 - (ii) the right to file divisional applications based on the Patent Applications and to prosecute and obtain grant of patent on each and any such divisional application;
- (c) the right to extend to, or register in or in respect of any country, region or territory in the world, each and any of the Patent Applications and to extend to or register in, or in respect of, any country, region or territory in the world any patent or other intellectual property protection granted on any of such applications;
- (d) the absolute entitlement to any patents granted pursuant to any Patent Application; and
- (e) the right to bring, make, oppose or defend claims or actions, appeal proceedings and obtain relief (and to retain any damages recovered) in respect of any infringement, or any other cause of action arising from ownership, of the Inventions and the Patent Applications, whether occurring before on or after the date of this Assignment.

3. Further assurance

The Inventor and the Employer shall, at the Assignee's cost, perform all further acts and things, and execute all further documents, required by law or which the Assignee requests to vest in the Assignee the full benefit of the

Assignment of invention and PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880, 2017-000348,
US15/698743
GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842; GRF/FP7286867 & 108-WO-
NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-TW-NOR-01 (BI Ref: P02-0468),
108-VE-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 08-US-NOR-01 (BI Ref: P02-0468)

right, title and interest assigned to the Assignee under this Assignment, including (but not limited to):

- (a) documents required to be signed by or on behalf of the Inventor or the Employer in the course of any applications which relate to the Invention or to any inventions that shall be disclosed in any of the Patent Applications;
- (b) registration of the Assignee as applicant for, or proprietor of, the Patent Applications; and
- (c) assisting the Assignee in obtaining, defending and enforcing any of the Patent Applications, and assisting with any other proceedings which may be brought by or against the Assignee by any third party or in the resolution of any question concerning the Invention, or the Patent Applications or any inventions that shall be disclosed in any of the Patent Applications.

4. Right to amend the Schedule

The Inventor, the Employer and the Assignee grant the firm of Mewburn Ellis LLP the right to insert in Part 3 of the Schedule to this Assignment any further identification of any existing or future patent applications in any countries, regions or territories of the world, which shall fall within the scope of clause 2 above, or as may be necessary or desirable in order to comply with the rules of a patent office for the recordal of this Assignment.

5. Counterparts

This Assignment may be executed in any number of counterparts, each of which when executed shall constitute an original of this Assignment, but all the counterparts shall together constitute the same agreement.

6. Governing law and jurisdiction

This Assignment is governed by the laws of England and Wales and subject to the exclusive jurisdiction of its courts.

Assignment of invention and PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880, 2017-000348,
US15/698743

GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842; GRF/FP7286867 & 108-WO-
NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-TW-NOR-01 (BI Ref: P02-0468),
108-VE-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 08-US-NOR-01 (BI Ref: P02-0468)

Schedule: The Patent Applications

Part 1: Priority Application

Country	Application No.	Application Date	Title
EP	16188024.0	09/09/2016	AMYLIN ANALOGUES

Part 2: Completion Applications

Country/region	Application No.	Application Date	Title
AR	20170102485	08/09/2017	AMYLIN ANALOGUES
TW	106130880	08/09/2017	AMYLIN ANALOGUES
VE	2017-000348	07/09/2017	AMYLIN ANALOGUES
US	15/698743	08/09/2017	AMYLIN ANALOGUES
WO	PCT/EP2017/072718	11/09/2017	AMYLIN ANALOGUES

Part 3: Identification of some, but not necessarily all, patent applications falling within the scope of clause 2 of this Assignment

Country/region	Application No.	Application Date	Title	Signature for Mewburn Ellis LLP

GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842; GRF/FP7286867 & 108-WO-
NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-TW-NOR-01 (BI Ref: P02-0468),
108-VE-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 08-US-NOR-01 (BI Ref: P02-0468)

Executed by **ALEXANDER HEIM-RIETHER** in the presence of:


SIGNATURE OF INVENTOR


SIGNATURE OF WITNESS

NAME: Birthe BIBOW

ADDRESS: BINGER STR. 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE

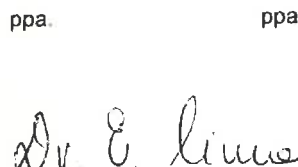
OCCUPATION: ADMINISTRATIVE ASSISTANT

DATE: October 11, 2017

Executed by **BOEHRINGER
INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO KG.** acting by acting by
Dr. Elke SIMON and
Dr. Markus WEYMANN,
Managing Directors, in the
presence of:

ppa.

ppa.


Dr. Elke SIMON


Dr. Markus WEYMANN


SIGNATURE OF WITNESS

NAME: Birthe BIBOW

ADDRESS: Binger Str. 173,

55216 Ingelheim am Rhein, DE

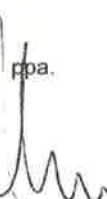
OCCUPATION: Administrative Assistance

DATE: October 11, 2017

Executed by **BOEHRINGER
INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH** acting by acting by
Dr. Volker MAHLBACHER and
Dr. Georg FUCHS
Managing Directors, in the
presence of:

ppa.

ppa.


Dr. Volker MAHLBACHER


Dr. Georg FUCHS


SIGNATURE OF WITNESS

NAME: KATJA BUZZLAFF

ADDRESS: BINGER STR. 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE

OCCUPATION: ADMINISTRATIVE ASSISTANT

DATE: October 11, 2017

Cesión de invención y PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880, 2017-000348,
US15/698743
GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834: GRF/FP7286842; GRF/FP7286867 &
108-WO-NOR-01 (ref. de BI: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468),
108-TW-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468),
108-VE-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468), 08-US-NOR 01 (Ref. de BI: P02 0468)

CESIÓN DE INVENCION Y DERECHOS DE PATENTE

Partes

(1) HEIM-RIETHER, ALEXANDRE, c/o Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania (el **"Inventor"**)

(2) BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG., con domicilio social en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania (el **"Empleador"**)

(3) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, con domicilio social en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania (el **"Cesionario"**)

Términos acordados

1. Definiciones

Las definiciones de esta cláusula resultan de aplicación en esta Cesión.

"Solicitudes de terminación" se refiere a las solicitudes de patente de terminación, de las cuales se incluye información en la Parte 2 del Anexo.

"Invención" se refiere a la invención titulada ANÁLOGOS DE AMILINA, que es el objeto de la Solicitud de prioridad.

"Solicitudes de patente" se refiere a la Solicitud de prioridad, las Solicitudes de terminación y cualquier solicitud futura vinculada por una o más prioridades a la Solicitud de prioridad o las Solicitudes de terminación, y toda la materia incluida en dichas solicitudes y todas y cada una de:

- (a) solicitudes en fase nacional y regional de todas esas solicitudes; y
- (b) divisionales, continuaciones y continuaciones parciales de todas esas solicitudes; y
- (c) patentes que puedan concederse conforme a cualquiera de las solicitudes antes mencionadas para su término completo, incluyendo cualquier reexpedición, reexamen, renovación, ampliación y certificado complementario de protección.

"Solicitud de prioridad" se refiere a la solicitud de prioridad de patente, de la cual se incluye información en la Parte 1 del Anexo.

Cesión de invención y PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880, 2017-000348,
US15/698743
GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834: GRF/FP7286842; GRF/FP7286867 &
108-WO-NOR-01 (ref. de BI: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468),
108-TW-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468),
108-VE-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468), 08-US-NOR 01 (Ref. de BI: P02 0468)

2. Cesión

Como contraprestación a la suma de 1 libra (cuya suficiencia y recibo reconocen expresamente el Inventor y el Empleador), el Inventor y el Empleador, por la presente ceden absolutamente al Cesionario todos los derechos, títulos e intereses que poseen en todos los países, regiones y territorios del mundo sobre la Invención y, con efecto inmediato desde el momento antes a la presentación de cada una de ellas, sobre las Solicitudes de patente, incluyendo (entre otras cosas):

(a) con respecto a la Invención y cualquier invención que pueda divulgarse en cualquiera de las Solicitudes de patente, así como la materia que pueda incluirse en ellas, el derecho a presentar solicitudes, reivindicar prioridad a partir de dichas solicitudes y tramitar y obtener concesiones de patente u otra protección de propiedad intelectual con respecto a cualquier país, región o territorio del mundo;

(b) con respecto a todas y cada una de las Solicitudes de patente:

(i) el derecho a reivindicar prioridad a partir de ellas, y a tramitar y obtener concesiones de patente; y

(ii) el derecho a presentar solicitudes de divisional basadas en las Solicitudes de patente, y a tramitar y obtener concesiones de patente sobre cada una de dichas solicitudes de divisional;

(c) el derecho a extender a o registrar en cualquier país, región o territorio del mundo, o con respecto a ellos, todas y cada una de las Solicitudes de patente, así como extender a o registrar en, o con respecto a, cualquier país, región o territorio del mundo cualquier patente u otra protección de propiedad intelectual concedida sobre cualquiera de dichas solicitudes;

(d) la titularidad completa de cualquier patente concedida de conformidad con cualquier Solicitud de patente; y

(e) el derecho a interponer, presentar, oponerse a o defender reclamaciones o acciones legales, procedimientos de recurso, y a obtener compensación (y mantener cualquier indemnización otorgada) con respecto a cualquier infracción, o cualquier otra causa de acción que surja de la titularidad de las Invenciones y las Solicitudes de patente, ocurran antes o después de la fecha de esta Cesión.

3. Otras garantías

A expensas del Cesionario, el Inventor y el Empleador llevarán a cabo cualquier medida y acción adicional, y suscribirán cualquier documento adicional, que sea requerido por ley

Cesión de invención y PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880, 2017-000348, US15/698743
GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834: GRF/FP7286842; GRF/FP7286867 &
108-WO-NOR-01 (ref. de BI: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468),
108-TW-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468),
108-VE-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468), 08-US-NOR 01 (Ref. de BI: P02 0468)

o que el Cesionario solicite a fin de conferir en el Cesionario el beneficio pleno de los derechos, títulos e intereses cedidos al Cesionario en virtud de esta Cesión, incluyendo (entre otras cosas):

- (a) documentos que deben ser firmados por o en nombre de los Inventores o el Empleador durante el curso de cualquier solicitud que se refiera a la Invención o a cualquier invención que vaya a divulgarse en cualquiera de las Solicitudes de patente;
- (b) el registro del Cesionario como solicitante de las Solicitudes de patente o propietario de las mismas; y
- (c) ayudar al Cesionario a obtener, defender y hacer valer cualquiera de las Solicitudes de patente, y ayudar en cualquier otro procedimiento que pueda interponerse por el Cesionario o por cualquier tercero en contra del mismo, o en la resolución de cualquier cuestión relativa a la Invención, las Solicitudes de patente o cualquier invención que pueda divulgarse en cualquiera de las Solicitudes de patente;

4. Derecho de modificación del Anexo

El Inventor, el Empleador y el Cesionario confieren a la empresa Mewburn Ellis LLP el derecho a introducir en la Parte 3 del Anexo adjunto a esta Cesión cualquier identificación adicional de cualquier solicitud de patente existente o futura en cualquier país, región o territorio del mundo, que caiga dentro del alcance de la cláusula 2 anterior, o que pueda ser necesaria o conveniente a fin de cumplir la normativa de una oficina de patentes en cuanto al registro de esta Cesión.

5. Ejemplares

Esta Cesión puede suscribirse en cualquier número de ejemplares, cada uno de los cuales, cuando vayan suscritos, constituirán un documento original de esta Cesión, pero todos los ejemplares juntos constituirán el mismo acuerdo.

6. Jurisdicción y legislación aplicable

Esta Cesión está regulada por las leyes de Inglaterra y Gales, y se somete a la jurisdicción exclusiva de sus tribunales.

Cesión de invención y PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880, 2017-000348,
US15/698743

GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834: GRF/FP7286842; GRF/FP7286867 &
108-WO-NOR-01 (ref. de BI: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468),
108-TW-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468),
108-VE-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468), 08-US-NOR 01 (Ref. de BI: P02 0468)

Anexo: Solicitudes de patente

Parte 1: Solicitud de prioridad

País	N.º de solicitud	Fecha de solicitud	Título
EP	16188024.0	09/09/2016	ANÁLOGOS DE AMILINA

Parte 2: Solicitudes de terminación

País/región	N.º de solicitud	Fecha de solicitud	Título
AR	20170102485	08/09/2017	ANÁLOGOS DE AMILINA
TW	106130880	08/09/2017	ANÁLOGOS DE AMILINA
VE	2017-000348	07/09/2017	ANÁLOGOS DE AMILINA
US	15/698743	08/09/2017	ANÁLOGOS DE AMILINA
WO	PCT/EP2017/072718	11/09/2017	ANÁLOGOS DE AMILINA

Parte 3: Identificación de algunas de (pero no necesariamente todas) las solicitudes de patente que caen dentro del alcance de la cláusula 2 de esta Cesión

País/región	N.º de solicitud	Fecha de solicitud	Título	Firma de Mewburn Ellis LLP

Cesión de invención y PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880, 2017-000348,
US15/698743

GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834: GRF/FP7286842; GRF/FP7286867 &
108-WO-NOR-01 (ref. de BI: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468),
108-TW-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468),
108-VE-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468), 08-US-NOR 01 (Ref. de BI: P02 0468)

Suscrito por **ALEXANDER HEIM-** [firma a mano ilegible]

RIETHER en presencia de: FIRMA DEL INVENTOR

[firma a mano ilegible]

FIRMA DEL TESTIGO

NOMBRE: BIRTHE BIBOW

DIRECCIÓN: BINGER STR. 173, 55216, INGELHEIM AM RHEIN, DE

CARGO: ASISTENTE ADMINISTRATIVO

FECHA: 11 de octubre de 2017

Suscrito por **BOEHRINGER**

ppa.

ppa.

INGELHEIM PHARMA GMBH

[firma a mano ilegible]

[firma a mano ilegible]

& CO KG., actuando a través de

Dr. Elke SIMON

Dr. Markus WEYMANN

Dr. Elke SIMON y

Dr. Markus WEYMANN,

directores generales, en presencia de:

[firma a mano ilegible]

FIRMA DEL TESTIGO

NOMBRE: Birthe BIBOW

DIRECCIÓN: Binger Str. 173,

55216 Ingelheim am Rhein, DE

CARGO: Asistente administrativo

FECHA: 11 de octubre de 2017

Suscrito por **BOHERINGER**

ppa.

ppa.

INGELHEIM INTERNATIONAL

[firma a mano ilegible]

[firma a mano ilegible]

GMBH, actuando a través de

Dr. Volker MAHLBACHER

Dr. Georg FUCHS

Dr. Volker MAHLBACHER y

Dr. Georg FUCHS,

directores generales, en presencia de:

[firma a mano ilegible]

FIRMA DEL TESTIGO

NOMBRE: KATJA BURZLAFF

DIRECCIÓN: BINGER STR. 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE

CARGO: ASISTENTE ADMINISTRATIVO

FECHA: 11 de octubre de 2017

Assignment of invention and PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880,
2017-000348, US15/698743
GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842;
GRF/FP7286867 & 108-WO-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (BI Ref:
P02-0468), 108-TW-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-VE-NOR-01 (BI Ref:
P02-0468), 08-US-NOR-01 (BI Ref: P02-0468)

ASSIGNMENT OF INVENTION & PATENT RIGHTS

Parties

FOSSATI, GIACOMO c/o Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

HAMPRECHT, DIETER WOLFGANG c/o Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

each an "Inventor" or together the "Inventors" as the context may indicate;

BI RESEARCH ITALIA S.A.S. DI BI IT S.R.L. incorporated and registered in Italy and whose principal office is Via Lorenzini, 8-20139 Milano, Italy (the "Employer"); and

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH whose principal office is at Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany (the "Assignee").

Agreed terms

Definitions

The definitions in this clause apply in this Assignment.

"Completion Applications" means the completion patent applications, short particulars of which are set out in Part 2 of the Schedule.

"Invention" means the invention entitled AMYLIN ANALOGUES being the subject matter of the Priority Application.

"Patent Applications" means the Priority Application, the Completion Applications and any future applications linked by one or more priorities to the Priority Application or the Completion Applications and all matter contained in such applications and any and all:

- (a) national and regional phase applications of all such applications; and
- (b) divisions, continuations and continuations-in-part of all such applications; and
- (c) patents that may be granted pursuant to any of the aforesaid applications for their full period, including any re-issues, re-examinations, renewals, extensions and Supplementary Protection Certificates.

Assignment of invention and PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880,
2017-000348, US15/698743
GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842;
GRF/FP7286867 & 108-WO-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (BI Ref:
P02-0468), 108-TW-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-VE-NOR-01 (BI Ref:
P02-0468), 08-US-NOR-01 (BI Ref: P02-0468)

"Priority Application" means the priority patent application, short particulars of which are set out in Part 1 of the Schedule.

Assignment

In consideration of the sum of £1 (sufficiency and receipt of which the Inventors and the Employer expressly acknowledge), each of the Inventors and the Employer hereby assigns absolutely to the Assignee all their right, title and interest in all countries, regions and territories of the world in, to and arising from the Invention and, with effect from immediately prior to the filing of each, the Patent Applications, including (but not limited to):

- (d) in respect of the Invention and any invention that shall be disclosed in, and all matter that shall be contained in, any of the Patent Applications, the right to file applications, claim priority from such applications, and prosecute and obtain grant of patent or other intellectual property protection in respect of any country, region or territory in the world;
- (e) in respect of each and any Patent Application:
 - (i) the right to claim priority from and to prosecute and obtain grant of patents; and
 - (ii) the right to file divisional applications based on the Patent Applications and to prosecute and obtain grant of patent on each and any such divisional application;
- (f) the right to extend to, or register in or in respect of any country, region or territory in the world, each and any of the Patent Applications and to extend to or register in, or in respect of, any country, region or territory in the world any patent or other intellectual property protection granted on any of such applications;
- (g) the absolute entitlement to any patents granted pursuant to any Patent Application; and
- (h) the right to bring, make, oppose or defend claims or actions, appeal proceedings and obtain relief (and to retain any damages recovered) in respect of any infringement, or any other cause of action arising from ownership, of the Inventions and the Patent Applications, whether occurring before on or after the date of this Assignment.

Assignment of invention and PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880,
2017-000348, US15/698743
GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842;
GRF/FP7286867 & 108-WO-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (BI Ref:
P02-0468), 108-TW-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-VE-NOR-01 (BI Ref:
P02-0468), 08-US-NOR-01 (BI Ref: P02-0468)

Further assurance

Each Inventor and the Employer shall, at the Assignee's cost, perform all further acts and things, and execute all further documents, required by law or which the Assignee requests to vest in the Assignee the full benefit of the right, title and interest assigned to the Assignee under this Assignment, including (but not limited to):

- (i) documents required to be signed by or on behalf of the Inventors or the Employer in the course of any applications which relate to the Invention or to any inventions that shall be disclosed in any of the Patent Applications;
- (j) registration of the Assignee as applicant for, or proprietor of, the Patent Applications; and
- (k) assisting the Assignee in obtaining, defending and enforcing any of the Patent Applications, and assisting with any other proceedings which may be brought by or against the Assignee by any third party or in the resolution of any question concerning the Invention, or the Patent Applications or any inventions that shall be disclosed in any of the Patent Applications.

Right to amend the Schedule

The Inventors, the Employer and the Assignee grant the firm of Mewburn Ellis LLP the right to insert in Part 3 of the Schedule to this Assignment any further identification of any existing or future patent applications in any countries, regions or territories of the world, which shall fall within the scope of clause 2 above, or as may be necessary or desirable in order to comply with the rules of a patent office for the recordal of this Assignment.

Counterparts

This Assignment may be executed in any number of counterparts, each of which when executed shall constitute an original of this Assignment, but all the counterparts shall together constitute the same agreement.

Governing law and jurisdiction

This Assignment is governed by the laws of England and Wales and subject to the exclusive jurisdiction of its courts.

Assignment of invention and PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880,
 2017-000348, US15/698743
 GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842;
 GRF/FP7286867 & 108-WO-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (BI Ref:
 P02-0468), 108-TW-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-VE-NOR-01 (BI Ref:
 P02-0468), 08-US-NOR-01 (BI Ref: P02-0468)

Schedule: The Patent Applications

Part 1: Priority Application

Country	Application No.	Application Date	Title
EP	16188024.0	09/09/2016	AMYLIN ANALOGUES

Part 2: Completion Applications

Country/region	Application No.	Application Date	Title
AR	20170102485	08/09/2017	AMYLIN ANALOGUES
TW	106130880	08/09/2017	AMYLIN ANALOGUES
VE	2017-000348	07/09/2017	AMYLIN ANALOGUES
US	15/698743	08/09/2017	AMYLIN ANALOGUES
WO	PCT/EP2017/072718	11/09/2017	AMYLIN ANALOGUES

Part 3: Identification of some, but not necessarily all, patent applications falling within the scope of clause 2 of this Assignment

Country/region	Application No.	Application Date	Title	Signature for Mewburn Ellis LLP

Assignment of invention and PCT/EP2017/072718: 20170102485, 106130880,
2017-000348, US15/698743

GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842;
GRF/FP7286867 & 108-WO-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (BI Ref:
P02-0468), 108-TW-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-VE-NOR-01 (BI Ref:
P02-0468), 08-US-NOR-01 (BI Ref: P02-0468)

Executed by **GIACOMO FOSSATI**
in the presence of:


SIGNATURE OF INVENTOR


SIGNATURE OF WITNESS

NAME: FEDERICA PIOVATO
ADDRESS: VIA PAISIELLO 15 LUSIGNÉ, ITALY
OCCUPATION: EDUCATOR PEDAGOGICAL MANAGER
DATE: October 6, 2017

Executed by **DIETER WOLFGANG
HAMPRECHT** in the presence of:

SIGNATURE OF INVENTOR

SIGNATURE OF WITNESS

NAME:
ADDRESS:
OCCUPATION:
DATE: October 6, 2017

Executed by **BI RESEARCH
ITALIA S.A.S. DI BI IT S.R.L.**
acting by _____, an
authorised representative, in the
presence of:

SIGNATURE OF A DIRECTOR

SIGNATURE OF WITNESS

NAME:
ADDRESS:
OCCUPATION:
DATE: October 6, 2017

Executed by **BOEHRINGER**

Assignment of invention and PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880, 2017-000348,
US15/698743

GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842; GRF/FP7286867 & 108-WO-
NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-TW-NOR-01 (BI Ref: P02-0468),
108-VE-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 08-US-NOR-01 (BI Ref: P02-0468)

Executed by **GIACOMO FOSSATI**
in the presence of:

SIGNATURE OF INVENTOR

SIGNATURE OF WITNESS

NAME:

ADDRESS:

OCCUPATION:

DATE: October 6, 2017

Executed by **DIETER WOLFGANG
HAMPRECHT** in the presence of:



SIGNATURE OF INVENTOR

SIGNATURE OF WITNESS

NAME: *Andrea Simmelbauer*

ADDRESS: *10 Macfelono / 25010 Pozzolenigo / Italy*

OCCUPATION: *Teacher*

DATE: October 6, 2017

Executed by **BI RESEARCH
ITALIA S.A.S. DI BI IT S.R.L.**

acting by _____, an
authorised representative, in the
presence of:

SIGNATURE OF A DIRECTOR

SIGNATURE OF WITNESS

NAME:

ADDRESS:

OCCUPATION:

DATE: October 6, 2017

GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842; GRF/FP7286867 & 108-WO-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-TW-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-VE-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 08-US-NOR-01 (BI Ref: P02-0468)

Executed by **GIACOMO FOSSATI**
in the presence of:

SIGNATURE OF INVENTOR

SIGNATURE OF WITNESS

NAME:

ADDRESS:

OCCUPATION:

DATE: October 6, 2017

Executed by **DIETER WOLFGANG
HAMPRECHT** in the presence of:

SIGNATURE OF INVENTOR

SIGNATURE OF WITNESS

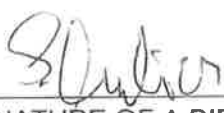
NAME:

ADDRESS:

OCCUPATION:

• DATE: October 6, 2017

Executed by **BI RESEARCH
ITALIA S.A.S. DI BI IT S.R.L.**
acting by SABINE GREULICH, an
authorised representative, in the
presence of:



SIGNATURE OF A DIRECTOR



SIGNATURE OF WITNESS

NAME: **ROCCO MAZZAFERRÈ**

ADDRESS: **VIA LORENZINI 8 - MILANO**

OCCUPATION: **COMPLIANCE PROJECT MANAGER**

DATE: October 6, 2017

Assignment of invention and PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880, 2017-000348,

US15/698743

GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842; GRF/FP7286867 & 108-WO-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-TW-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-VE-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 08-US-NOR-01 (BI Ref: P02-0468)

Executed by **BOEHRINGER
INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH** acting by acting by
Dr. Elke SIMON and
Dr. Georg FUCHS,
Managing Directors, in the
presence of:



SIGNATURE OF WITNESS

NAME: Birthe BIBOW

ADDRESS: Binger Str. 173,
55216 Ingelheim am Rhein, DE

OCCUPATION: Administrative Assistance

DATE: October 11, 2017

ppa.

ppa.



Dr. Elke SIMON



Dr. Georg FUCHS

Cesión de invención y PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880,
2017-000348, US15/698743
GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842;
GRF/FP7286867 & 108-WO-NOR-01 (ref. de BI: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (Ref. de BI:
P02-0468), 108-TW-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468), 108-VE-NOR-01 (Ref. de BI:
P02-0468), 08-US-NOR 01 (Ref. de BI: P02 0468)

CESIÓN DE INVENCION Y DERECHOS DE PATENTE

Partes

FOSSATI, GIACOMO, c/o Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

HAMPRECHT, DIETER WOLFGANG, c/o Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

Cada uno denominado **“Inventor”**, o conjuntamente denominados **“Inventores”**, según lo indique el contexto;

BI RESEARCH ITALIA S.A.S. DI BI IT S.R.L. constituida y registrada en Italia, con domicilio social en Via Lorenzini, 8-20139 Milán, Italia (el **“Empleador”**); y

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, con domicilio social en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania (el **“Cesionario”**)

Términos acordados

Definiciones

Las definiciones de esta cláusula resultan de aplicación en esta Cesión.

“Solicitudes de terminación” se refiere a las solicitudes de patente de terminación, de las cuales se incluye información en la Parte 2 del Anexo.

“Invención” se refiere a la invención titulada ANÁLOGOS DE AMILINA, que es el objeto de la Solicitud de prioridad.

“Solicitudes de patente” se refiere a la Solicitud de prioridad, las Solicitudes de terminación y cualquier solicitud futura vinculada por una o más prioridades a la Solicitud de prioridad o las Solicitudes de terminación, y toda la materia incluida en dichas solicitudes y todas y cada una de:

- (a) solicitudes en fase nacional y regional de todas esas solicitudes; y
- (b) divisionales, continuaciones y continuaciones parciales de todas esas solicitudes; y
- (c) patentes que puedan concederse conforme a cualquiera de las solicitudes antes mencionadas para su término completo, incluyendo cualquier reexpedición, reexamen, renovación, ampliación y certificado complementario de protección.

Cesión de invención y PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880,
2017-000348, US15/698743
GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842;
GRF/FP7286867 & 108-WO-NOR-01 (ref. de BI: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (Ref. de BI:
P02-0468), 108-TW-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468), 108-VE-NOR-01 (Ref. de BI:
P02-0468), 08-US-NOR 01 (Ref. de BI: P02 0468)

“Solicitud de prioridad” se refiere a la solicitud de prioridad de patente, de la cual se incluye información en la Parte 1 del Anexo.

Cesión

Como contraprestación a la suma de 1 libra (cuya suficiencia y recibo reconocen expresamente los Inventores y el Empleador), cada uno de los Inventores y el Empleador, por la presente ceden absolutamente al Cesionario todos los derechos, títulos e intereses que poseen en todos los países, regiones y territorios del mundo sobre la Invención y, con efecto inmediato desde el momento antes a la presentación de cada una de ellas, sobre las Solicitudes de patente, incluyendo (entre otras cosas):

(d) con respecto a la Invención y cualquier invención que pueda divulgarse en cualquiera de las Solicitudes de patente, así como la materia que pueda incluirse en ellas, el derecho a presentar solicitudes, reivindicar prioridad a partir de dichas solicitudes y tramitar y obtener concesiones de patente u otra protección de propiedad intelectual con respecto a cualquier país, región o territorio del mundo;

(e) con respecto a todas y cada una de las Solicitudes de patente:

(i) el derecho a reivindicar prioridad a partir de ellas, y a tramitar y obtener concesiones de patente; y

(ii) el derecho a presentar solicitudes de divisional basadas en las Solicitudes de patente, y a tramitar y obtener concesiones de patente sobre cada una de dichas solicitudes de divisional;

(f) el derecho a extender a o registrar en cualquier país, región o territorio del mundo, o con respecto a ellos, todas y cada una de las Solicitudes de patente, así como extender a o registrar en, o con respecto a, cualquier país, región o territorio del mundo cualquier patente u otra protección de propiedad intelectual concedida sobre cualquiera de dichas solicitudes;

(g) la titularidad completa de cualquier patente concedida de conformidad con cualquier Solicitud de patente; y

(h) el derecho a interponer, presentar, oponerse a o defender reclamaciones o acciones legales, procedimientos de recurso, y a obtener compensación (y mantener cualquier indemnización otorgada) con respecto a cualquier infracción, o cualquier otra causa de acción que surja de la titularidad de las Invenciones y las Solicitudes de patente, ocurran antes o después de la fecha de esta Cesión.

Cesión de invención y PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880,
2017-000348, US15/698743
GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842;
GRF/FP7286867 & 108-WO-NOR-01 (ref. de BI: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (Ref. de BI:
P02-0468), 108-TW-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468), 108-VE-NOR-01 (Ref. de BI:
P02-0468), 08-US-NOR 01 (Ref. de BI: P02 0468)

Otras garantías

A expensas del Cesionario, cada Inventor y el Empleador llevarán a cabo cualquier medida y acción adicional, y suscribirán cualquier documento adicional, que sea requerido por ley o que el Cesionario solicite a fin de conferir en el Cesionario el beneficio pleno de los derechos, títulos e intereses cedidos al Cesionario en virtud de esta Cesión, incluyendo (entre otras cosas):

- (i) documentos que deben ser firmados por o en nombre de los Inventores o el Empleador durante el curso de cualquier solicitud que se refiera a la Invención o a cualquier invención que vaya a divulgarse en cualquiera de las Solicitudes de patente;
- (j) el registro del Cesionario como solicitante de las Solicitudes de patente o propietario de las mismas; y
- (k) ayudar al Cesionario a obtener, defender y hacer valer cualquiera de las Solicitudes de patente, y ayudar en cualquier otro procedimiento que pueda interponerse por el Cesionario o por cualquier tercero en contra del mismo, o en la resolución de cualquier cuestión relativa a la Invención, las Solicitudes de patente o cualquier invención que pueda divulgarse en cualquiera de las Solicitudes de patente;

Derecho de modificación del Anexo

Los Inventores, el Empleador y el Cesionario confieren a la empresa Mewburn Ellis LLP el derecho a introducir en la Parte 3 del Anexo adjunto a esta Cesión cualquier identificación adicional de cualquier solicitud de patente existente o futura en cualquier país, región o territorio del mundo, que caiga dentro del alcance de la cláusula 2 anterior, o que pueda ser necesaria o conveniente a fin de cumplir la normativa de una oficina de patentes en cuanto al registro de esta Cesión.

Ejemplares

Esta Cesión puede suscribirse en cualquier número de ejemplares, cada uno de los cuales, cuando vayan suscritos, constituirán un documento original de esta Cesión, pero todos los ejemplares juntos constituirán el mismo acuerdo.

Jurisdicción y legislación aplicable

Esta Cesión está regulada por las leyes de Inglaterra y Gales, y se somete a la jurisdicción exclusiva de sus tribunales.

Cesión de invención y PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880,
2017-000348, US15/698743

GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842;
GRF/FP7286867 & 108-WO-NOR-01 (ref. de BI: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (Ref. de BI:
P02-0468), 108-TW-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468), 108-VE-NOR-01 (Ref. de BI:
P02-0468), 08-US-NOR 01 (Ref. de BI: P02 0468)

Anexo: Solicitudes de patente

Parte 1: Solicitud de prioridad

País	N.º de solicitud	Fecha de solicitud	Título
EP	16188024.0	09/09/2016	ANÁLOGOS DE AMILINA

Parte 2: Solicitudes de terminación

País/región	N.º de solicitud	Fecha de solicitud	Título
AR	20170102485	08/09/2017	ANÁLOGOS DE AMILINA
TW	106130880	08/09/2017	ANÁLOGOS DE AMILINA
VE	2017-000348	07/09/2017	ANÁLOGOS DE AMILINA
US	15/698743	08/09/2017	ANÁLOGOS DE AMILINA
WO	PCT/EP2017/072718	11/09/2017	ANÁLOGOS DE AMILINA

Parte 3: Identificación de algunas de (pero no necesariamente todas) las solicitudes de patente que caen dentro del alcance de la cláusula 2 de esta Cesión

País/región	N.º de solicitud	Fecha de solicitud	Título	Firma de Mewburn Ellis LLP

GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842;
GRF/FP7286867 & 108-WO-NOR-01 (ref. de BI: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (Ref. de BI:
P02-0468), 108-TW-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468), 108-VE-NOR-01 (Ref. de BI:
P02-0468), 08-US-NOR 01 (Ref. de BI: P02 0468)

Suscrito por **DIETER WOLFGANG**

HAMPRECHT en presencia de:

FIRMA DEL TESTIGO

NOMBRE:

DIRECCIÓN:

CARGO:

FECHA: 6 de octubre de 2017

FIRMA DEL INVENTOR

Suscrito por **BOEHRINGER**

Cesión de invención y PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880,
2017-000348, US15/698743

GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842;
GRF/FP7286867 & 108-WO-NOR-01 (ref. de BI: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (Ref. de BI:
P02-0468), 108-TW-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468), 108-VE-NOR-01 (Ref. de BI:
P02-0468), 08-US-NOR 01 (Ref. de BI: P02 0468)

Suscrito por **GIACOMO FOSSATI**

en presencia de:

FIRMA DEL INVENTOR

FIRMA DEL TESTIGO

NOMBRE:

DIRECCIÓN:

CARGO:

FECHA: 6 de octubre de 2017

Suscrito por **DIETER WOLFGANG**

HAMPRECHT en presencia de:

[firma a mano ilegible]

FIRMA DEL INVENTOR

[firma a mano ilegible]

FIRMA DEL TESTIGO

NOMBRE: Andrea [apellido ilegible]

DIRECCIÓN: 10 [calle ilegible], 25010 Pozzolengo, Italia

CARGO: Profesor

FECHA: 6 de octubre de 2017

Suscrito por **BI RESEARCH**

ITALIA S.A.S. DI BI IT S.R.L.:

FIRMA DE UN ADMINISTRADOR

actuando a través de _____,

un representante autorizado, en
presencia de:

FIRMA DEL TESTIGO

NOMBRE:

DIRECCIÓN:

CARGO:

FECHA: 6 de octubre de 2017

Cesión de invención y PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880,
2017-000348, US15/698743

GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842;
GRF/FP7286867 & 108-WO-NOR-01 (ref. de BI: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (Ref. de BI:
P02-0468), 108-TW-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468), 108-VE-NOR-01 (Ref. de BI:
P02-0468), 08-US-NOR 01 (Ref. de BI: P02 0468)

Suscrito por **GIACOMO FOSSATI**

en presencia de:

FIRMA DEL INVENTOR

FIRMA DEL TESTIGO

NOMBRE:

DIRECCIÓN:

CARGO:

FECHA: 6 de octubre de 2017

Suscrito por **DIETER WOLFGANG**

HAMPRECHT en presencia de:

FIRMA DEL INVENTOR

FIRMA DEL TESTIGO

NOMBRE:

DIRECCIÓN:

CARGO:

FECHA: 6 de octubre de 2017

Suscrito por **BI RESEARCH**

ITALIA S.A.S. DI BI IT S.R.L.:

[firma a mano ilegible]

FIRMA DE UN ADMINISTRADOR

actuando a través de SABINE GREULICH un

representante autorizado, en presencia de:

[firma a mano ilegible]

FIRMA DEL TESTIGO

NOMBRE: ROCCO MAZZAFERRO

DIRECCIÓN: VIA LORENZINI 8, MILÁN

CARGO: GESTOR DE PROYECTOS Y CUMPLIMIENTO (COMPLIANCE PROJECT MANAGER)

FECHA: 6 de octubre de 2017

Cesión de invención y PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880,
2017-000348, US15/698743

GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842;
GRF/FP7286867 & 108-WO-NOR-01 (ref. de BI: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (Ref. de BI:
P02-0468), 108-TW-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468), 108-VE-NOR-01 (Ref. de BI:
P02-0468), 08-US-NOR 01 (Ref. de BI: P02 0468)

Suscrito por **BOEHRINGER**
INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH, actuando a través de

Dr. Elke SIMON y

Dr. Georg FUCHS,

directores generales, en presencia de:

[firma a mano ilegible]

FIRMA DEL TESTIGO

NOMBRE: Birthe BIBOW

DIRECCIÓN: Binger Str. 173,

55216 Ingelheim am Rhein, DE

CARGO: Asistente administrativo

FECHA: 11 de octubre de 2017

ppa.

[firma a mano ilegible]

Dr. Elke SIMON

ppa.

[firma a mano ilegible]

Dr. Georg FUCHS

ASSIGNMENT OF INVENTION & PATENT RIGHTS

Parties

- (1) **MATHIESEN, JESPER MOSOLFF** of Brudedalen 26, 3520 Farum, Denmark;
- (2) **GIEHM, LISE** of Rådmand Steins Alle 29, 4th, 2000 Frederiksberg, Denmark;
- (3) **MUNCH, HENRIK KOFOED** of Borgmester Fischers Vej 5C 3, 3, 2000 Frederiksberg, Denmark;
- (4) **VILLADSEN, JESPER SKOVBORG** of Kløvertøften 15, 2740 Skovlunde, Denmark;

each an “**Inventor**” or together the “**Inventors**” as the context may indicate; and

- (5) **ZEALAND PHARMA A/S** incorporated and registered in Denmark and whose principal office is Smedeland 36, DK-2600 Glostrup, Denmark (the **Employer**).

Agreed terms

1. Definitions

The definitions in this clause apply in this Assignment.

“**Completion Applications**” means the completion patent applications, short particulars of which are set out in Part 2 of the Schedule.

“**Invention**” means the invention entitled AMYLIN ANALOGUES, being the subject matter of the Priority Application.

“**Patent Applications**” means the Priority Application, the Completion Applications and any future applications linked by one or more priorities to the Priority Application or the Completion Applications and all matter contained in such applications and any and all:

- (a) national and regional phase applications of all such applications; and
- (b) divisions, continuations and continuations-in-part of all such applications; and
- (c) patents that may be granted pursuant to any of the aforesaid applications for their full period, including any re-issues, re-

examinations, renewals, extensions and Supplementary Protection Certificates.

“Priority Application” means the priority patent application, short particulars of which are set out in Part 1 of the Schedule.

2. Assignment

In consideration of the sum of £1 (sufficiency and receipt of which the Inventors expressly acknowledge), each of the Inventors hereby assigns absolutely to the Employer all their right, title and interest in all countries, regions and territories of the world in, to and arising from the Invention and, with effect from immediately prior to the filing of each, the Patent Applications, including (but not limited to):

- (a) in respect of the Invention and any invention that shall be disclosed in, and all matter that shall be contained in, any of the Patent Applications, the right to file applications, claim priority from such applications, and prosecute and obtain grant of patent or other intellectual property protection in respect of any country, region or territory in the world;
- (b) in respect of each and any Patent Application:
 - (i) the right to claim priority from and to prosecute and obtain grant of patents; and
 - (ii) the right to file divisional applications based on the Patent Applications and to prosecute and obtain grant of patent on each and any such divisional application;
- (c) the right to extend to, or register in or in respect of any country, region or territory in the world, each and any of the Patent Applications and to extend to or register in, or in respect of, any country, region or territory in the world any patent or other intellectual property protection granted on any of such applications;
- (d) the absolute entitlement to any patents granted pursuant to any Patent Application; and
- (e) the right to bring, make, oppose or defend claims or actions, appeal proceedings and obtain relief (and to retain any damages recovered) in respect of any infringement, or any other cause of action arising from ownership, of the Inventions and the Patent Applications, whether occurring before on or after the date of this Assignment.

3. Further assurance

Each Inventor shall, at the Employer's cost, perform all further acts and things, and execute all further documents, required by law or which the Employer requests to vest in the Employer the full benefit of the right, title and interest assigned to the Employer under this Assignment, including (but not limited to):

- (a) documents required to be signed by or on behalf of the Inventors or the Employer in the course of any applications which relate to the Invention or to any inventions that shall be disclosed in any of the Patent Applications;
- (b) registration of the Employer as applicant for, or proprietor of, the Patent Applications; and
- (c) assisting the Employer in obtaining, defending and enforcing any of the Patent Applications, and assisting with any other proceedings which may be brought by or against the Employer by any third party or in the resolution of any question concerning the Invention, or the Patent Applications or any inventions that shall be disclosed in any of the Patent Applications.

4. Right to amend the Schedule

The Inventors and the Employer grant the firm of Mewburn Ellis LLP the right to insert in Part 3 of the Schedule to this Assignment any further identification of any existing or future patent applications in any countries, regions or territories of the world, which shall fall within the scope of clause 2 above, or as may be necessary or desirable in order to comply with the rules of a patent office for the recordal of this Assignment.

5. Counterparts

This Assignment may be executed in any number of counterparts, each of which when executed shall constitute an original of this Assignment, but all the counterparts shall together constitute the same agreement.

6. Governing law and jurisdiction

This Assignment is governed by the laws of England and Wales and subject to the exclusive jurisdiction of its courts.

Assignment of invention and PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880, 2017-000348,
15/698743

GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842, GRF/FP7286867 & 108-WO-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-TW-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-VE-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-US-NOR-01 (BI Ref: P02-0468)

Schedule: The Patent Applications

Part 1: Priority Application

Country	Application No.	Application Date	Title
EP	16188024.0	09/09/2016	AMYLIN ANALOGUES

Part 2: Completion Applications

Country/region	Application No.	Application Date	Title
AR	20170102485	08/09/2017	AMYLIN ANALOGUES
TW	106130880	08/09/2017	AMYLIN ANALOGUES
VE	2017-000348	07/09/2017	AMYLIN ANALOGUES
US	15/698743	08/09/2017	AMYLIN ANALOGUES
WO	PCT/EP2017/072718	11/09/2017	AMYLIN ANALOGUES

Part 3: Identification of some, but not necessarily all, patent applications falling within the scope of clause 2 of this Assignment

Country/region	Application No.	Application Date	Title	Signature for Mewburn Ellis LLP

GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842, GRF/FP7286867 & 108-WO-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-TW-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-VE-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-US-NOR-01 (BI Ref: P02-0468)

Executed by **JESPER MOSOLFF MATHIESEN** in the presence of:

Jens Kvist Madsen

SIGNATURE OF WITNESS

NAME: JENS KVIST MADSEN

ADDRESS: KIRKEBJERG ALLE 45 ST. TH

OCCUPATION: APPLICATION SCIENTIST

DATE: 9. OCT 2017

Jesper M. Mathiesen
SIGNATURE OF INVENTOR

Executed by **LISE GIEHM** in the presence of:

Lars Bo L. Hansen

SIGNATURE OF WITNESS

NAME: LARS BO L. HANSEN

ADDRESS: PEDEHAVEN 19 ST. TV

OCCUPATION: PRINCIPAL SCIENTIST

DATE: 9th Oct 2017

Lise Giehm
SIGNATURE OF INVENTOR

Executed by **HENRIK KOFOED MUNCH** in the presence of:

Pernille Toften & Shelton

SIGNATURE OF WITNESS

NAME: PERNILLE TOFTEN & SHELTON

ADDRESS: NORDKÆRVEJ 8

OCCUPATION: SCIENTIST

DATE: 9. OCT. 2017

Henrik Munch
SIGNATURE OF INVENTOR

Executed by **JESPER SKOVBORG VILLADSEN** in the presence of:

Claes Telander

SIGNATURE OF WITNESS

NAME: CLAES TELANDER

ADDRESS: PARKMÄTAREG 4, 21838 BUNKERÖSTRAND, SWEDE

OCCUPATION: SCIENTIST

Jesper Skovborg Villadsen
SIGNATURE OF INVENTOR

Assignment of invention and PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880, 2017-000348,

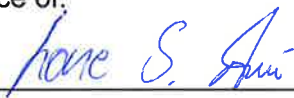
15/698743

GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842, GRF/FP7286867 & 108-WO-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-TW-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-VE-NOR-01 (BI Ref: P02-0468), 108-US-NOR-01 (BI Ref: P02-0468)

DATE: 09 Oct 2017

Executed by **ZEALAND PHARMA**
A/S acting by _____,
an authorised representative, in the
presence of:


SIGNATURE OF A DIRECTOR


SIGNATURE OF WITNESS
NAME: LONE SKJOTTGAARD DUE
ADDRESS: LYNVEJ 33
OCCUPATION: IP ADM
DATE: 9 OCT 2017

Cesión de invención y PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880, 2017-000348,
15/698743
GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842; GRF/FP7286867
& 108-WO-NOR-01 (ref. de BI: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468),
108-TW-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468),
108-VE-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468), 08-US-NOR 01 (Ref. de BI: P02 0468)

CESIÓN DE INVENCION Y DERECHOS DE PATENTE

Partes

- (1) **MATHIESEN, JESPER MOSOLFF**, de Brudedalen 26, 3520 Farum, Dinamarca;
- (2) **GIEHM, LISE**, de Rådmand Steins Alle 29, 4th, 2000 Frederiksberg, Dinamarca;
- (3) **MUNCH, HENRIK KOFOED** de Borgmester Fischers Vej 5C 3, 3, 2000 Frederiksberg, Dinamarca;
- (4) **VILLADSEN, JESPER SKOEBORG** de Kløvertøften 15, 2740 Skovlunde, Dinamarca;

cada uno denominado **“Inventor”**, o conjuntamente denominados **“Inventores”**, según lo indique el contexto; y

- (5) **ZEALAND PHARMA A/S**, constituida y registrada en Dinamarca, con domicilio social en Smedeland 36, DK-2600 Glostrup, Dinamarca (el **“Empleador”**).

Términos acordados

1. Definiciones

Las definiciones de esta cláusula resultan de aplicación en esta Cesión.

“Solicitudes de terminación” se refiere a las solicitudes de patente de terminación, de las cuales se incluye información en la Parte 2 del Anexo.

“Invención” se refiere a la invención titulada ANÁLOGOS DE AMILINA, que es el objeto de la Solicitud de prioridad.

“Solicitudes de patente” se refiere a la Solicitud de prioridad, las Solicitudes de terminación y cualquier solicitud futura vinculada por una o más prioridades a la Solicitud de prioridad o las Solicitudes de terminación, y toda la materia incluida en dichas solicitudes y todas y cada una de:

- (a) solicitudes en fase nacional y regional de todas esas solicitudes; y
- (b) divisionales, continuaciones y continuaciones parciales de todas esas solicitudes; y
- (c) patentes que puedan concederse conforme a cualquiera de las solicitudes antes mencionadas para su término completo, incluyendo cualquier reexpedición, reexamen, renovación, ampliación y certificado complementario de protección.

Cesión de invención y PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880, 2017-000348,
15/698743
GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842; GRF/FP7286867
& 108-WO-NOR-01 (ref. de BI: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468),
108-TW-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468),
108-VE-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468), 08-US-NOR 01 (Ref. de BI: P02 0468)

“Solicitud de prioridad” se refiere a la solicitud de prioridad de patente, de la cual se incluye información en la Parte 1 del Anexo.

2. Cesión

Como contraprestación a la suma de 1 libra (cuya suficiencia y recibo reconocen expresamente los Inventores), cada uno de los Inventores, por la presente ceden absolutamente al Empleador todos los derechos, títulos e intereses que poseen en todos los países, regiones y territorios del mundo sobre la Invención y, con efecto inmediato desde el momento antes a la presentación de cada una de ellas, sobre las Solicitudes de patente, incluyendo (entre otras cosas):

(a) con respecto a la Invención y cualquier invención que pueda divulgarse en cualquiera de las Solicitudes de patente, así como la materia que pueda incluirse en ellas, el derecho a presentar solicitudes, reivindicar prioridad a partir de dichas solicitudes y tramitar y obtener concesiones de patente u otra protección de propiedad intelectual con respecto a cualquier país, región o territorio del mundo;

(b) con respecto a todas y cada una de las Solicitudes de patente:

(i) el derecho a reivindicar prioridad a partir de ellas, y a tramitar y obtener concesiones de patente; y

(ii) el derecho a presentar solicitudes de divisional basadas en las Solicitudes de patente, y a tramitar y obtener concesiones de patente sobre cada una de dichas solicitudes de divisional;

(c) el derecho a extender a o registrar en cualquier país, región o territorio del mundo, o con respecto a ellos, todas y cada una de las Solicitudes de patente, así como extender a o registrar en, o con respecto a, cualquier país, región o territorio del mundo cualquier patente u otra protección de propiedad intelectual concedida sobre cualquiera de dichas solicitudes;

(d) la titularidad completa de cualquier patente concedida de conformidad con cualquier Solicitud de patente; y

(e) el derecho a interponer, presentar, oponerse a o defender reclamaciones o acciones legales, procedimientos de recurso, y a obtener compensación (y mantener cualquier indemnización otorgada) con respecto a cualquier infracción, o cualquier otra causa de acción que surja de la titularidad de las Invenciones y las Solicitudes de patente, ocurran antes o después de la fecha de esta Cesión.

Cesión de invención y PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880, 2017-000348,
15/698743
GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842; GRF/FP7286867
& 108-WO-NOR-01 (ref. de BI: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468),
108-TW-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468),
108-VE-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468), 08-US-NOR 01 (Ref. de BI: P02 0468)

3. Otras garantías

A expensas del Empleador, cada Inventor llevará a cabo cualquier medida y acción adicional, y suscribirá cualquier documento adicional, que sea requerido por ley o que el Empleador solicite a fin de conferir en el Empleador el beneficio pleno de los derechos, títulos e intereses cedidos al Empleador en virtud de esta Cesión, incluyendo (entre otras cosas):

- (a) documentos que deben ser firmados por o en nombre de los Inventores o el Empleador durante el curso de cualquier solicitud que se refiera a la Invención o a cualquier invención que vaya a divulgarse en cualquiera de las Solicitudes de patente;
- (b) el registro del Empleador como solicitante de las Solicitudes de patente o propietario de las mismas; y
- (c) ayudar al Empleador a obtener, defender y hacer valer cualquiera de las Solicitudes de patente, y ayudar en cualquier otro procedimiento que pueda interponerse por el Empleador o por cualquier tercero en contra del mismo, o en la resolución de cualquier cuestión relativa a la Invención, las Solicitudes de patente o cualquier invención que pueda divulgarse en cualquiera de las Solicitudes de patente;

4. Derecho de modificación del Anexo

Los inventores y el Empleador confieren a la empresa Mewburn Ellis LLP el derecho a introducir en la Parte 3 del Anexo adjunto a esta Cesión cualquier identificación adicional de cualquier solicitud de patente existente o futura en cualquier país, región o territorio del mundo, que caiga dentro del alcance de la cláusula 2 anterior, o que pueda ser necesaria o conveniente a fin de cumplir la normativa de una oficina de patentes en cuanto al registro de esta Cesión.

5. Ejemplares

Esta Cesión puede suscribirse en cualquier número de ejemplares, cada uno de los cuales, cuando vayan suscritos, constituirán un documento original de esta Cesión, pero todos los ejemplares juntos constituirán el mismo acuerdo.

6. Jurisdicción y legislación aplicable

Esta Cesión está regulada por las leyes de Inglaterra y Gales, y se somete a la jurisdicción exclusiva de sus tribunales.

Cesión de invención y PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880, 2017-000348, 15/698743
 GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842; GRF/FP7286867
 & 108-WO-NOR-01 (ref. de BI: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468),
 108-TW-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468),
 108-VE-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468), 08-US-NOR 01 (Ref. de BI: P02 0468)

Anexo: Solicitudes de patente

Parte 1: Solicitud de prioridad

País	N.º de solicitud	Fecha de solicitud	Título
EP	16188024.0	09/09/2016	ANÁLOGOS DE AMILINA

Parte 2: Solicitudes de terminación

País/región	N.º de solicitud	Fecha de solicitud	Título
AR	20170102485	08/09/2017	ANÁLOGOS DE AMILINA
TW	106130880	08/09/2017	ANÁLOGOS DE AMILINA
VE	2017-000348	07/09/2017	ANÁLOGOS DE AMILINA
US	15/698743	08/09/2017	ANÁLOGOS DE AMILINA
WO	PCT/EP2017/072718	11/09/2017	ANÁLOGOS DE AMILINA

Parte 3: Identificación de algunas de (pero no necesariamente todas) las solicitudes de patente que caen dentro del alcance de la cláusula 2 de esta Cesión

País/región	N.º de solicitud	Fecha de solicitud	Título	Firma de Mewburn Ellis LLP

Cesión de invención y PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880, 2017-000348,
15/698743
GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842; GRF/FP7286867
& 108-WO-NOR-01 (ref. de BI: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468),
108-TW-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468),
108-VE-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468), 08-US-NOR 01 (Ref. de BI: P02 0468)

Suscrito por **JESPER MOSOLFF** [firma a mano ilegible]
MATHIESEN en presencia de: FIRMA DEL INVENTOR
[firma a mano ilegible]
FIRMA DEL TESTIGO
NOMBRE: JENS KVIST MADSEM
DIRECCIÓN: KIRKEBJERG ALLE 45 ST. TH
CARGO: CIENTÍFICO DE APLICACIONES
FECHA: 9 de octubre de 2017

Suscrito por **LISE GIEHM** [firma a mano ilegible]
en presencia de: FIRMA DEL INVENTOR
[firma a mano ilegible]
FIRMA DEL TESTIGO
NOMBRE: LARS BO. L. HANSEN
DIRECCIÓN: [dirección ilegible]
CARGO: CIENTÍFICO PRINCIPAL
FECHA: 9 de octubre de 2017

Suscrito por **HENRIK KOFOED** [firma a mano ilegible]
MUNCH, en presencia de: FIRMA DEL INVENTOR
[firma a mano ilegible]
FIRMA DEL TESTIGO
NOMBRE: PERNILLE TOFTENG SHELTON
DIRECCIÓN: [dirección ilegible]
CARGO: CIENTÍFICO
FECHA: 9 de octubre de 2017

Suscrito por **JESPER SKOVBORG** [firma a mano ilegible]
VILLADSEN en presencia de: FIRMA DEL INVENTOR
[firma a mano ilegible]
FIRMA DEL TESTIGO
NOMBRE: LLAES [apellido ilegible]
DIRECCIÓN: [dirección ilegible]
CARGO: CIENTÍFICO
FECHA: 9 de octubre de 2017

Cesión de invención y PCT/EP2017/072718; 20170102485, 106130880, 2017-000348,
15/698743
GRF/FP7286826; GRF/FP7286859; GRF/FP7286834; GRF/FP7286842; GRF/FP7286867
& 108-WO-NOR-01 (ref. de BI: P02-0468), 108-AR-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468),
108-TW-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468),
108-VE-NOR-01 (Ref. de BI: P02-0468), 08-US-NOR 01 (Ref. de BI: P02 0468)

Suscrito por **ZEALAND PHARMA**

A/S, actuando a través de

[firma a mano ilegible]

FIRMA DE UN ADMINISTRADOR

en presencia de:

[firma a mano ilegible]

FIRMA DEL TESTIGO

NOMBRE: LONE [apellido ilegible]

DIRECCIÓN: [dirección ilegible], 33

CARGO: Administrador de PI

FECHA: 9 de octubre de 2017