

Cra. 7 # 74 – 64
Oficina 506
P.O. Box 21848
Bogota, D.C.
Colombia

HUMBERTO RUBIO & CIA.
ABOGADOS - LAWYERS

Tel: (571) 3132408 - 3132423
3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Web: www.rubiolawyers.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y CO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y CC
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-027711-00010-0000
Fecha: 2013-01-14 13:37:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 16

Re: Expediente No. 11-027.711
Patente de Invención: “COMPUESTOS DE
TETRACICLINA SUSTITUIDOS
CON FLÚOR EN C7”
Solicitud Internacional: PCT/US2009/053142
Titular: TETRAPHASE
PHARMACEUTICALS, INC.

RECURSO DE REPOSICIÓN CONTRA LA RESOLUCIÓN
No. 74812 de 30 DE NOVIEMBRE DE 2012, NOTIFICADA
POR FIJACION EN LISTA DE 4 DE DICIEMBRE DE 2012.

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., con la Oficina 506 de la Carrera 7 No. 74-64 de ésta ciudad, Abogado en Ejercicio, portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de apoderado de la sociedad **TETRAPHASE PHARMACEUTICALS, INC.**, domiciliada en 480 Arsenal Street, Suite 110, Watertown, Massachusetts 02472, Estados Unidos de América; reconocido por su despacho y encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal, por medio del presente escrito interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución No. 74812 de 30 de Noviembre de 2012, notificada por fijación en lista de 4 de Diciembre de 2012; con el propósito que sea parcialmente revocada y en su lugar proferir otra, en que se **OTORGUE TOTALMENTE** el privilegio de la Patente de Invención denominada: “**COMPUESTOS DE TETRACICLINA SUSTITUIDOS CON FLÚOR EN C7**”, conforme a lo siguiente:

1. MOTIVOS DE INCONFORMIDAD.-

Base de la Negativa

- 1.1. Mediante la Resolución objeto del presente recurso, su Despacho ha otorgado “**parcialmente**” el privilegio de patente de invención: “**COMPUESTOS DE TETRACICLINA SUSTITUIDOS CON FLÚOR EN C7**”, solicitada por mí representada la sociedad **TETRAPHASE PHARMACEUTICALS, INC.**
- 1.2. Lo anterior, debido a que el acto administrativo en mención, en su artículo primero decide conceder el privilegio de invención a la creación titulada “**COMPUESTOS DE TETRACICLINA SUSTITUIDOS CON FLÚOR EN C7**” para las reivindicaciones **1 a 2**

No obstante, en su artículo segundo resuelve **denegar** la patente de invención solicitada para la reivindicación 3, de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa.

Como consecuencia de lo anterior debemos precisar que este recurso **va dirigido contra la negativa de la reivindicación 3**, pues consideramos que la citada reivindicación hace parte de la patente de invención solicitada y tiene nivel inventivo, y no se trata escuetamente de un método, sino de todo un procedimiento excepcional, que no fue valorado ni tenido en cuenta, debido a la falta de análisis y profundidad que amerita esta clase de invenciones y que últimamente la Oficina de Patentes en su afán de cumplir metas y evacuar los casos, ha pretermitido, omitiendo y eliminando totalmente *las acciones oficiales que tienen por objeto aclarar, profundizar y precisar* respecto a la invención que se solicita.

En la parte considerativa y como fundamento de la negativa de la reivindicación 3, esa respetable entidad sostiene:

“..... Que por su parte, no se acepta la reivindicación 3 contenida en el folio 220, por cuanto está referida a un método para tratar una infección bacteriana en un sujeto que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto reclamado en esta solicitud. El método reclamado en la reivindicación 3, es un método de tratamiento terapéutico, el cual no puede ser objeto de patente de conformidad con lo dispuesto en el artículo 20 lt.. d) de la referida Decisión 486, en razón a que allí se establece que no serán patentables: “los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o animales.”

- 1.3. Discrepamos totalmente de la decisión emitida por esa entidad, y no estamos de acuerdo pues la negativa decretada no se ajusta a la realidad, ni mucho menos está acorde con las disposiciones vigentes pues la solicitud de patente presentada se dirige a antibióticos de amplio espectro que tienen un núcleo tetraciclina y están sustituidos en la tetraciclina en el carbono C-7 con un sustituyente flúor, y en el carbono C-9 con una variedad de sustituyentes, los cuales incluyen un sustituyente amida. Hay dos compuestos que están incluidos en el alcance de la presente solicitud, tal como se presentó inicialmente, y que se encuentran en desarrollo clínico por el solicitante Tetraphase Pharmaceuticals, Inc., los cuales son objeto de contratos de varios millones de dólares con el gobierno de Estados Unidos. El primer compuesto, que se conoce bajo la denominación TP-434, y es el objeto de las reivindicaciones 1 y 2 de la presente solicitud, según se enmendó con fecha 04 de octubre de 2011. El segundo compuesto se denomina TP-271, y particularmente se expone en el Ejemplo 66 de la presente solicitud.

Con el ánimo de acelerar el trámite de la solicitud y que la misma se concediera sin mayores objeciones, con fecha 4 de octubre de 2011, el solicitante pidió la restricción de la reivindicación 1 original para cubrir particularmente el compuesto TP-434, siguiendo la estrategia de que, una vez que se emitiera una acción oficial para esta solicitud antes de su concesión, se presentaría la correspondiente solicitud divisional que cubriera particularmente el compuesto TP-271. Sin embargo, esa oportunidad de presentar una solicitud divisional nunca se presentó para el solicitante, ya que sin mediar acción oficial alguna y de forma expedita, se emitió la resolución de concesión parcial para las reivindicaciones 1 y 2 enmendadas por el solicitante, **NEGANDOSE** la concesión de la reivindicación 3, omitiendo la aplicación del artículo 44 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, pues la oficina de Patentes no notificó a mi representada, respecto a la no patentabilidad de la reivindicación 3, tal como se expone más adelante.

Mi representada solicita respetuosamente a la Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia que se revise la decisión proferida y se permita presentar una solicitud divisional para obtener protección por patente para el compuesto TP-271, ya que sin la cobertura de la patente que se le negó, no será posible la promoción del desarrollo de este antibiótico empírico de amplio espectro que puede llegar a salvar muchas vidas.

La potencia del antibiótico TP-271 se ha demostrado tanto *in vitro* como *in vivo* como demostraremos a continuación.

1.4 CRISIS DE LA SALUD PÚBLICA Y AMENAZA DEL BIOTERRORISMO

Existe un consenso entre la comunidad médica en todo el mundo, que la falta del desarrollo de nuevos antibióticos para mantener el ritmo de la evolución de los patógenos bacterianos, constituye una crisis de la salud pública, y que se necesitan nuevas políticas reguladoras, incentivos económicos y cooperación de los organismos gubernamentales en todo

el mundo para crear un flujo continuo de nuevos productos antibacterianos.

El debilitamiento del arsenal mundial contra las "superbacterias" ha llevado a los científicos a advertir que las infecciones diarias podrían volver a convertirse en una de las principales causas de muerte, tal y como lo eran antes de la aparición de la penicilina. Por ejemplo, los científicos se han alarmado por la propagación en la India de una mutación recientemente descubierta llamada NDM-1, que hace que ciertos gérmenes, tales como la *E. coli*, se vuelvan invulnerables a casi todos los antibióticos modernos. Alrededor de 100,000 personas en los Estados Unidos solamente mueren por infecciones adquiridas en los hospitales, muchas resistentes a múltiples antibióticos (por ejemplo, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina o MRSA).

Véase el Anexo 1, que ofrece titulares alarmantes de la prensa popular con respecto a esta crisis de salud pública emergente.

1.5 SOBRE EL ANTIBIOTICO TP-271 (protegido con la reivindicación tres, 3):

El compuesto denominado TP-271 es objeto de un contrato entre el solicitante, Tetrphase Pharmaceuticals, Inc., y el National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). El contrato incluye hasta \$ 36 millones de dólares para el desarrollo de TP-271. El desarrollo está dirigido a tratar la enfermedad respiratoria causada por bioamenazas bacterianas y patógenos de salud pública resistentes a antibióticos. Además, el NIAID también ha concedido una subvención a Tetrphase valorada en \$ 4,3 millones para el desarrollo de TP-271.

La excelente potencia de TP-271 se muestra en el Anexo 2, que es un póster presentado en la Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), en septiembre de 2012. El cartel muestra que:

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS - LAWYERS

www.rubiolawyers.com

- 1) TP-271 exhibe una excelente potencia contra patógenos respiratorios de salud pública, resistente a múltiples fármacos clave (MDR), incluyendo *S. pneumoniae*, MRSA, *S. pyogenes*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*;
- 2) TP-271 exhibe una potente actividad contra cinco agentes de bioamenazas importantes: *Y. pestis*, *B. anthracis*, *R. tularensis*, *B. mallei* t *B. pseudomallei*; y
- 3) TP-271 muestra una potencia de amplio espectro que demuestra buena actividad contra patógenos gram-negativos y gram-positivos MDR difíciles de tratar.

Las pruebas *in vivo* de TP-271 muestran que en los modelos de infección pulmonar neutropénica con MRSA resistente a la tetraciclina, TP-271 produjo una reducción de 2 log₁₀ UFCs en pulmón bacteriano cuando se dosificó por vía oral, y de 3-4.5 reducciones log₁₀ cuando se dosificó a través de la ruta IV. En un modelo inmunocompetente de infección pulmonar murina con *S. pneumoniae*, TP-271 PO produjo una reducción de 4,75 log₁₀ UFCs en pulmón bacteriano. TP-271 también fue activo por vía oral en un modelo de infección pulmonar en rata con *H. influenzae*, produciendo 1,8 log₁₀ UFCs en pulmón bacteriano. Dosificado por vía IV, TP-271 produjo un 4,87 (+/- 0,36) log₁₀ UFCs en comparación con el control sin tratar a las 72 horas.

Como se puede apreciar, uno de los objetos al que iba dirigido la presente solicitud como se presentó originalmente, es de gran importancia para la salud humana, y el antibiótico TP-271 merece una oportunidad de protección legal, para que el apoyo económico que se prevé para su desarrollo, se vea debidamente compensado con el privilegio del solicitante para su explotación comercial.

- 1.6. De acuerdo a la Decisión Andina 486, particularmente en su Artículo 45, se establece que si la oficina nacional competente encontrara que la

invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante.

Este artículo también prevé que cuando la oficina nacional competente estimara que ello es necesario para los fines del examen de patentabilidad, podrá notificar al solicitante dos o más veces conforme al párrafo precedente.

Por otra parte, en su artículo 48, la Decisión también contempla que si el examen definitivo fuere favorable, se otorgará el título de la patente. Si fuere parcialmente favorable, se otorgará el título solamente para las reivindicaciones aceptadas. Si fuere desfavorable se denegará.

El INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD de la SIC, y en su acápite sobre requerimiento según el Art 45 D 486 (página 81) también plantea que:

Si tras el examen de la solicitud en los siguientes temas: descripción, reivindicaciones y dibujos, si es una invención, si está excluida de patentabilidad, novedad, nivel inventivo, aplicación industrial y unidad de invención se observa que la invención no es patentable o que no cumple alguno de los requisitos establecidos en la D 486 para la concesión de la patente, se notificará al solicitante para que retire los impedimentos para la concesión.

(Resalto)

Entendemos que para el presente caso, la autoridad de examen tenía la opción de emitir una acción oficial previo a la concesión, para que el solicitante retirara la reivindicación 3 de la solicitud según se enmendó, que se refería a materia no patentable de acuerdo a la D486, y al mismo tiempo poder presentar una solicitud divisional para la materia retirada de la solicitud original, lo cual también está permitido por el Artículo 36 de la D486, el cual establece que el solicitante podrá, en cualquier momento del trámite, dividir su solicitud en dos o más fraccionarias,

pero ninguna de éstas podrá implicar una ampliación de la protección que corresponda a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

Puede considerarse que hubo falta de previsión por parte del solicitante al no solicitar la divisional en el momento de la presentación de la enmienda voluntaria, sin embargo el trámite de una solicitud de patente ante la SIC casi invariablemente conlleva la emisión de al menos un requerimiento oficial, de aquí que consideramos que con el accionar de la SIC se dejó indefenso al solicitante de poder rescatar parte su invención solicitada inicialmente y retirada de la materia las reivindicaciones enmendadas voluntariamente, privándolo de proteger adecuadamente su compuesto TP-271, de gran importancia estratégica y comercial para el mismo, como hemos demostrado previamente.

1.7. NORMAS VIOLADAS

Con la decisión contenida en la resolución que estamos impugnando se transgredió fundamentalmente, entre otros el artículo 45, de la Decisión 486 y el artículo 29 de la Constitución Política de Colombia.

Efectivamente el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, prescribe:

“Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta decisión para la concesión de la patente, lo notificara al solicitante. Este deberá responder a la notificación.....”

Esa entidad no profirió notificación alguna relacionada con la eventual negativa de la reivindicación 3, pretermitiendo la oportunidad que la Ley le otorga a mi representada para aclarar y profundizar, respecto a la invención solicitada o para solicitar una divisional de conformidad con lo establecido en el artículo 36 de la citada Decisión 486. Es claro que el

proceder de la entidad perjudico a mi representada, por lo tanto este proceso de registro, amerita una revisión y en consecuencia la revocatoria de la injusta decisión.

De igual forma el comentado artículo 45, también, establece:

“.....Cuando la oficina nacional competente estimara que ello es necesario para los fines de patentabilidad, podrá notificar al solicitante dos o más veces conforme al párrafo precedente.....”

Es decir que la norma con el ánimo de buscar darle oportunidad al solicitante de profundizar y aclarar la patente, le da la facultad al examinador de efectuar dos requerimientos adicionales, al obligatorio, para salvar la invención, y esto es obvio porque dada la delicadeza y alta complejidad que caracteriza a este tema, en muchos casos es necesario precisar los alcances del descubrimiento, aportando información adicional que permita encontrar donde está la invención; pues no obstante a que ambas partes son muy versadas en el tema, en la mayoría de casos se requiere precisiones y aporte de documentos y pruebas idóneas.

Como consecuencia de la actuación de la División de Patentes, se ha violado el derecho del debido proceso y de defensa consagrado en el artículo 29 de la Constitución Política Colombiana, el cual tiene como columna vertebral asegurar el resultado justo y equitativo dentro de un proceso, dando la oportunidad de deliberar, controvertir y defenderse.

Supuestamente la posibilidad de presentar el recurso de Apelación está otorgando el derecho de defensa, lo cual no es cierto pues este derecho de defensa se torna sumamente limitado, pues ya no se puede recuperar el derecho cercenado con la decisión y entrar a aclarar y precisar el alcance de la invención o si es el caso para mejor

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS - LAWYERS

www.rubiolawyers.com

entendimiento solicitar una divisional, por lo tanto la decisión recurrida debe ser revocada como respetuosamente lo solicito.

El derecho de defensa es una facultad otorgada a quienes intervienen en las actuaciones administrativas, para ejercitar dentro de las mismas, las acciones y excepciones que respectivamente puedan corresponder, como actores, en nuestro caso de una solicitud de patente de invención. Al negar de plano la reivindicación 3, del privilegio de invención **“COMPUESTOS DE TETRACICLINA SUSTITUIDOS CON FLÚOR EN C7”**, solicitada por mí representada la sociedad **TETRAPHASE PHARMACEUTICALS, INC.** ese Despacho ha omitido el termino y la oportunidad de entrar a deliberar dentro del plazo otorgado por el artículo 45 de la Decisión 486, los planteamientos que hubieran dado oportunidad para demostrar la importancia de la reivindicación 3, que fue negada mediante un procedimiento ilegal, que no dio oportunidad a la defensa.

En consecuencia, la reivindicación 3, cumple con las exigencias dispuestas en los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina y por tanto a ellas también debe ser extendido el privilegio de la patente otorgada.

3. PETICIONES.-

a) Pretensión Principal.

De acuerdo a lo señalado en el transcurso de este recurso, solicito respetuosamente a su despacho, tener en cuenta los argumentos anteriormente propuestos y con base a ello, proceder a **REVOCAR PARCIALMENTE** la Resolución No. 74812 de 30 de Noviembre de 2012 en cuanto a la negativa de la reivindicación 3 y en su lugar proferir otra en la que se **OTORGUE TOTALMENTE** el privilegio de la

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS - LAWYERS

www.rubiolawyers.com

patente de invención denominada “**COMPUESTOS DE TETRACICLINA SUSTITUIDOS CON FLÚOR EN C7**”, es decir incluyendo la negada reivindicación 3.

b) Pretensión Subsidiaria.

REVOCAR parcialmente el rechazo de la reivindicación 3, contenido en la a Resolución No. 74812 de 30 de Noviembre de 2012, y en su lugar proferir otra en la que su Despacho, no obstante la claridad de la invención, requiera a mi representada con las explicaciones pertinentes, aplicando lo establecido en el artículo 45 de la Decisión 486 y en artículo 29 de la Constitución Política de Colombia, pues reiteramos que la invención solicitada encaja dentro de las normas vigentes, por lo tanto en aras de los principios de equidad y justicia deberá ser otorgada, o por lo menos dar oportunidad de debatir, replicar y deliberar los argumentos en que se fundamenta la negativa de la reivindicación 3; como respetuosamente lo solicito.

4.- PRUEBAS.-

- 4.1. Todos y cada uno de los documentos que reposan en el expediente citado en la referencia.
- 4.2. Resolución No. 74812 de 30 de Noviembre de 2012.
- 4.3. La actuación surtida.
- 4.4. Recortes de diferentes medios publicitarios que hacen referencia a LA SALUD, es especial sobre las bacterias y los antibióticos.
- 4.5. Poster F-1525 Anual ICAAC de fecha 12 de Septiembre de 2012, San Francisco, California.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS - LAWYERS

www.rubiolawyers.com

5.- FUNDAMENTOS DE DERECHO.-

Las disposiciones legales que invoco como fundamento para promover el presente recurso son los artículos 14, 16, 18, 34, 36, 45 y demás aplicables de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, en los artículos pertinentes contenidos en el Código Contencioso Administrativo, en el artículo 29 y demás concordantes de la Constitución Política de Colombia, y en las demás disposiciones vigentes.

6.- OPORTUNIDAD.-

La Resolución recurrida fue notificada por fijación en lista 4 de diciembre de 2012, por lo tanto me encuentro dentro de la debida oportunidad legal, consagrada en el Código Contencioso Administrativo.

7.- NOTIFICACIONES.-

Mí representada y el suscrito recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi Oficina de Abogado, situada en la Carrera 7 No. 74-64 de Bogotá.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

**T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura**

COD. 4134

The New York Times

February 27, 2010

**Rising Threat of Infections
Unfazed by Antibiotics**

The Washington Post

September 14, 2012

**NIH superbug claims 7th
Victim**

"Some experts say we are moving back to the pre-antibiotic era. No. This will be a post-antibiotic era. In terms of new replacement antibiotics, the pipeline is virtually dry," said Chan. "A post-antibiotic era means, in effect, an end to modern medicine as we know it. Things as common as strep throat or a child's scratched knee could once again kill."



**Antibiotic Resistance Could
Bring 'End of Modern
Medicine'**

TETRAPHASE



Noticias: Los antibióticos pierden la lucha
contra las bacterias letales
17 de septiembre 2011 11 01 PM

The New York Times

27 de febrero, 2010

Amenaza cada vez mayor de
infecciones inalterables por
antibióticos

The Washington Post

14 de septiembre 2012

Una superbacteria se cobra su 7ª
víctima en el NIH

"Algunos expertos afirman que se estamos retrocediendo a la era anterior a los antibióticos. Sería por tanto esta una era posterior a los antibióticos. En lo que respecta a nuevos antibióticos de repuesto, el grifo está prácticamente seco, afirma Chan". "En realidad, una era post-antibióticos significa el fin de la medicina moderna tal y como la conocemos. Cosas tan comunes como una faringitis o un añaño en la rodilla de un niño podrían ser de nuevo causas de muerte".



La Resistencia a Antibióticos Podría Conducir al "Fin de la Medicina Moderna"

TETRAPHASE

OCTUBRE 2012

5

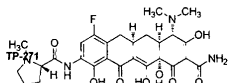
Revised Abstract

Background: TP-271 is a novel, fully synthetic fluorocycline antibiotic in preclinical development for the treatment of respiratory infections caused by susceptible and multidrug-resistant (MDR) public health and bioterror pathogens.

Method: *In vitro* susceptibility testing against recent isolates was done according to CLSI guidelines. Tetracycline-specific resistance and ESBL genes were detected by PCR.

Results: TP-271 was potent against *Streptococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* isolates and Gram-positive pathogens vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* (see Tables). The MIC₅₀₋₉₀ values of TP-271 against ESBL-*Escherichia coli* (n=34) and *Klebsiella pneumoniae* (n=48) were 1/2, and 1/4 µg/ml, respectively. Against other Enterobacteriaceae, the MIC₅₀ and MIC₉₀ values of TP-271 were 0.25–4 and 1–8 µg/ml, respectively. The MIC₅₀₋₉₀ values against *Acinetobacter baumannii* (n=54), *Acinetobacter baumannii* (n=29), and *Stenotrophomonas maltophilia* (n=35) were 0.13/1, 0.063/0.5, 0.25/2 µg/ml, respectively. The MIC₅₀₋₉₀ values against bioterror pathogens *Yersinia pestis* (n=30), *Bacillus anthracis* (n=30), *Francisella tularensis* (n=27), *Burkholderia mallei* (n=30) and *Burkholderia pseudomallei* (n=30) were 0.12/0.25, 0.0008/0.008, 0.25/0.5, 0.06/0.12, and 1/4 µg/ml, respectively.

Conclusions: TP-271 is active against community-acquired respiratory and bioterror pathogens, and problematic multidrug-resistant (MDR) pathogens.



Methods

Susceptibility testing. All minimal inhibitory concentration (MIC) assays were performed as per CLSI guidelines [1]. Testing of public health pathogens was performed at Tetraphase Pharmaceuticals, Inc. and International Health Management Associates (IHMA) using recent clinical isolates obtained from Eurofins Mednet and IHMA. Testing of bioterror agents was performed at United States Army Medical Research Institute for Infectious Diseases (USAMRIID). Genotype characterization of ESBL-producing isolates was done by standard PCR methodology and sequence confirmation.

*Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for Determining Antimicrobial Susceptibility: Testing of Gram-Negative, Aerobic, Fastidious Bacteria. 10th ed. Clinical Microbiology Procedures Handbook, 4th ed. Vol. 1. Washington, DC: ASM Press; 2012.

Results

Table 1. Determination of MIC₅₀ and MIC₉₀ values for bioterror pathogens

Organism	n	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Yersinia pestis</i>	30	0.12/0.25	0.5/1
<i>Bacillus anthracis</i>	30	0.0008/0.008	0.008/0.008
<i>Francisella tularensis</i>	27	0.25/0.5	0.12/0.25
<i>Burkholderia mallei</i>	30	0.06/0.12	0.12/0.25
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	30	0.25/0.5	1/4

Results

Table 2. Determination of MIC₅₀ and MIC₉₀ values for Gram-positive & respiratory pathogens

Organism	n	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	137	0.016/0.016	1/1
<i>S. pneumoniae penicillin-resistant</i>	58	0.016/0.016	0.016/0.016
<i>S. pneumoniae macrolide-resistant</i>	58	0.016/0.016	0.016/0.016
<i>Staphylococcus aureus</i>	155	0.063/0.12	0.12/0.25
<i>S. aureus (MRSA) PVL+</i>	25	0.063/0.12	0.12/0.25
<i>S. aureus (MRSA)</i>	31	0.063/0.12	0.12/0.25
<i>Staphylococcus epidermidis methicillin-resistant</i>	62	0.063/0.12	0.12/0.25
<i>S. epidermidis methicillin-resistant</i>	30	0.063/0.12	0.12/0.25
<i>Enterococcus faecalis</i>	113	0.063/0.12	0.12/0.25
<i>E. faecalis (VRE)</i>	37	0.063/0.12	0.12/0.25
<i>E. faecalis (VRE)</i>	68	0.063/0.12	0.12/0.25
<i>Enterococcus faecium</i>	81	0.063/0.12	0.12/0.25
<i>E. faecium (VRE)</i>	45	0.063/0.12	0.12/0.25
<i>E. faecium (VRE)</i>	36	0.063/0.12	0.12/0.25
<i>Haemophilus influenzae</i>	65	0.063/0.12	0.12/0.25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	57	0.063/0.12	0.12/0.25

Respiratory pathogens: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*; Gram-positive pathogens: *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*.

These studies were funded in part by NIAID Partnership Grant # 1R01AI093484 – 01 and NIAID Contract #: HHSN272201100028C awarded to CUBRC and Tetraphase Pharmaceuticals

Table 3. Determination of MIC₅₀ and MIC₉₀ values for Gram-negative pathogens

Organism	n	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Klebsiella pneumoniae ESBL</i>	48	0.12/0.25	0.5/1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	43	0.12/0.25	0.5/1
<i>Klebsiella oxytoca ESBL</i>	11	0.12/0.25	0.5/1
<i>Escherichia coli ESBL</i>	34	0.12/0.25	0.5/1
<i>Enterobacter cloacae</i>	44	0.12/0.25	0.5/1
<i>Enterobacter spp. AmpC</i>	15	0.12/0.25	0.5/1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	30	0.12/0.25	0.5/1
<i>Citrobacter freundii</i>	30	0.12/0.25	0.5/1
<i>Proteus mirabilis</i>	20	0.12/0.25	0.5/1
<i>Proteus vulgaris</i>	20	0.12/0.25	0.5/1
<i>Serratia marcescens</i>	20	0.12/0.25	0.5/1
<i>Salmonella spp.</i>	15	0.12/0.25	0.5/1
<i>Shigella spp.</i>	18	0.12/0.25	0.5/1
<i>Morganella morganii</i>	30	0.12/0.25	0.5/1
<i>Providencia stuartii</i>	30	0.12/0.25	0.5/1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25	0.12/0.25	0.5/1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	54	0.12/0.25	0.5/1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	30	0.12/0.25	0.5/1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	35	0.12/0.25	0.5/1

Enterobacteriaceae: *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Salmonella*, *Shigella*, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Conclusions

- TP-271, a novel fully synthetic fluorocycline, exhibits excellent potency against key MDR public health respiratory pathogens, including *S. pneumoniae*, MRSA, *S. pyogenes*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis*.
- TP-271 also exhibits potent activity against five important bioterror agents: *Y. pestis*, *B. anthracis*, *F. tularensis*, *B. mallei*, and *B. pseudomallei*, supporting its potential for the treatment of bioterror infections.
- The broad spectrum potency of TP-271 is demonstrated by good activity against difficult-to-treat MDR Gram-negatives and Gram-positive pathogens including VRE.

