

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & ASOCIADOS



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001888- -00003-0000

Fecha: 2010-03-11 17:20:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 13

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

P2009/000216

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.



SOLICITANTE
(71)

Nombre: SIRTRIS PHARMACEUTICALS, INC.

Dirección: 200 Technology Square, Suite 300, Cambridge, MA 02139

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos de America

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____



REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS P. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No. 5-28

Bogotá, D.C.

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Bta
TP 74.295



Número de expediente:
10-001.888



Descripción de la corrección o modificación solicitada VER PAGINA ADJUNTA



Comprobante de pago No. 10-6,254

Fecha Enero 27, 2010



Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa y Descripción Modificada.

☐

Podere, si fuere el caso. Documento que soporta la cesión de Derechos.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.



NOMBRE: CARLOS P. OLARTE

FIRMA: _____

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-001888- -00003-0000

Fecha: 2010-03-11 17:20:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 13

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 6,254
FECHA : ENERO 27 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105821940	27/01/2010	3,927,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL :	\$ 114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

244

3

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- Se eliminó la frase “o entre 20% y 70%, 30% y 60%, 40% y 60%, o más usando los métodos aquí descritos” que se encontraba en la página 12, líneas 10 y 11, ya que se encontraba repetida.
- Se corrigió el texto que dice “una visión peor que 20 / 2000” en la página 16 línea 13 a como se encuentra en la publicación internacional, página 12 línea 22 “una visión peor que 20 / 200”.
- Se corrige el número de átomos de carbono del grupo alquil de cadena recta y el grupo alquil cíclico especificado en la página 22 líneas 5 y 6, de acuerdo con la versión internacional ambos hasta 10 átomos de carbono.
- Se introduce el término “estable” en la página 25 línea 5, cuando se refiere al significado de la misma, de acuerdo a la publicación internacional, página 19 línea 15.
- Se introducen las siguientes frases que se encontraban ausentes al comparar con la publicación internacional: “1000 amu o menos” (página 36, línea 9), “un compuesto debe tener una vida media en solución de al menos alrededor de 30 días, 60 días, 120 días, 6 meses o 1 año (página 36, líneas 11 a 13), y “50 veces” (página 36, línea 15).
- Se reemplaza “SIRT!” por “SIRT1” en la página 37 líneas 10 y 21, de acuerdo con la publicación internacional (página 28 línea 30 y página 29 línea 6).
- Se elimina en la página 38 la palabra repetida “SIRT7” (página 38, líneas 4 a 6) y el espacio entre párrafos que es inexistente en la publicación internacional (página 29, línea 27).
- Se introduce el número “1” que falta en la frase que debería decir “de menos de unos 1nm” (página 39 línea 11), según publicación internacional (30 línea 15).
- Se introduce la frase “debilidad en la distribución pélvica y miopatía infantil (benigna o severa y fatal)” (página 71 línea 8) que no se encuentra en la versión radicada, y tiene soporte en la página 55, líneas 4 y 5 de la publicación internacional.
- Se introduce la frase “Ciclodextrina se entiende como α -, β - o γ -ciclodextrina” que hace falta en la versión radicada (página 81, línea 27), y se encuentra en la publicación internacional en la página 63 línea 21.

producidas por una célula, incrementando la habilidad de las células u organismos para sobrevivir y existir en estado viviente por más tiempo bajo una condición particular, e.g., estrés (por ejemplo, shock térmico, estrés osmótico, radiación de alta energía, estrés químicamente inducido, daño al DNA, inadecuado nivel salino, inadecuado nivel de nitrógeno, o inadecuado nivel de nutrientes). La duración de vida puede ser aumentada en al menos alrededor de 20%, 30%, 40%, 50%, 60% o entre 20% y 70%, 30% y 60%, 40% y 60% o más usando los métodos aquí descritos.

“Compuesto sirtuina-activante” se refiere a un compuesto que aumenta el nivel de una proteína sirtuina y/o aumenta al menos una actividad de una proteína sirtuina. En una incorporación ejemplar, un compuesto sirtuina-activante puede incrementar al menos una actividad biológica de una proteína sirtuina en alrededor del 10%, 25%, 50%, 75%, 100%, o más. Actividades biológicas ejemplares de proteínas sirtuina incluyen des-acetilación, e.g., de histonas y p53; extensión de la duración de vida; incremento de la actividad genómica, silenciamiento de la transcripción, y control de la segregación de proteínas oxidadas entre la célula madre y las células hijas.

“Compuesto sirtuina-inhibidor” se refiere a un compuesto que disminuye el nivel de una proteína sirtuina y/o disminuye al menos una actividad de una proteína sirtuina. En una incorporación ejemplar, un Compuesto sirtuina-inhibidor puede disminuir al menos una actividad biológica de una proteína sirtuina en al menos alrededor de 10%, 25%, 50%, 75%, 100%, o más. Actividades biológicas ejemplares de proteínas sirtuina incluyen des-acetilación, e.g., de histonas y p53; extensión de la duración de vida; incremento de la actividad genómica, silenciamiento de la transcripción, y control de la segregación de proteínas oxidadas entre la célula madre y las células hijas.

enfermedad o condición siendo tratada, el peso y la edad del sujeto, la severidad de la enfermedad o condición, la manera de administración y similares, que pueden ser rápidamente determinados por alguien de habilidades ordinarias en el arte. Por ejemplo, ciertas composiciones aquí descritas pueden ser administradas en una cantidad suficiente para producir un efecto deseado a una relación aceptable riesgo / beneficio aplicable a tal tratamiento.

“Tratamiento” de una condición o enfermedad se refiere a curar así como también a mejorar al menos un síntoma de la condición o enfermedad.

El término “deterioro de la visión” se refiere a visión disminuida, que a menudo es solo reversible parcialmente o irreversible con el tratamiento (e.g., cirugía). Particularmente, el deterioro severo de la visión es denominado “ceguera” o “pérdida de la visión”, la cual se refiere a una pérdida completa de la visión, una visión peor que 20 / 200 que no pueda ser mejorada con lentes correctivos, o un campo visual de menos de 20 grados de diámetro (radio de 10 grados).

2. MODULADORES DE SIRTUINA

En un aspecto, la invención proporciona compuestos novedosos sirtuina-moduladores para el tratamiento y/o prevención de una amplia variedad de enfermedades y desórdenes, incluyendo, por ejemplo, enfermedades o desórdenes relacionados al envejecimiento o al estrés, diabetes, obesidad, enfermedades neuro – degenerativas, enfermedades oculares y desórdenes, enfermedad cardio – vascular, desórdenes de la coagulación de la sangre, inflamación, cáncer y/o rubicundez, etc.

Compuestos sirtuina-moduladores que aumentan el nivel y/o actividad de una proteína sirtuina pueden también ser usados para el tratamiento de una enfermedad o desorden en un sujeto que se beneficiaría de una actividad mitocondrial incrementada, para realzar el performance muscular, para aumentar los niveles de ATP muscular

6

Un grupo alquil es un hidrocarburo no aromático de cadena recta, ramificada o cíclica que está completamente saturado. Típicamente, un grupo alquil de cadena recta de cadena recta o ramificada tiene de 1 hasta alrededor de 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 hasta alrededor de 10 y un grupo alquil cíclico tiene desde 3 hasta alrededor de 10 átomos de carbono, preferiblemente desde 3 hasta alrededor de 8. Ejemplos de grupos alquil de cadena recta y ramificada incluyen metil, etil, n-propil, iso-propil, n-butil, sec-butil, tert-butil, pentil, hexil, pentil y octil. Un grupo alquil C1-C4 de cadena recta o ramificada es también referido como un grupo "alquil inferior"

Grupos aromáticos (aril) incluyen grupos aromáticos carbo cíclicos tales como fenil, naftil, y antracil, y grupos hetero aril tales como imidazolil, tienil, furil, piridil, pirimidil, piranil, pirazolil, pirroil, pirazinil, tiazolil, oxazolil, y tetrazolil.

Los grupos aromáticos también incluyen sistemas de anillos aromáticos policíclicos fusionados en los cuales un anillo carbocíclico aromático o anillo heteroaril es fusionado con uno o más anillos heteroaril. Ejemplos incluyen benzotienil, benzofuril, indolil, quinolinil, benzotiazol, benzoxazol, benzimidazol, quinolinil, isoquinolinil e isoindolil.

Anillos heterocíclicos no-aromáticos son anillos carbocíclicos no-aromáticos que incluyen uno o más hetero átomos tales como nitrógeno, oxígeno o sulfuro en el anillo. El anillo puede tener cinco, seis, siete u ocho miembros. Ejemplos incluyen tetrahidrofuril, tetra hidro tiofenil, morfolino, tio - morfolino, pirrolidinil, piperazinil, piperidinil, y tiazolidinil, junto a la forma cíclica de los azúcares.

Un anillo fusionado a un segundo anillo comparte al menos un enlace común.

X

haloC₁₋₄, alifático donde cada uno de los anteriores grupos C₁₋₄ alifáticos de R° es no sustituido.

Combinaciones de sustitutos y variables contempladas por esta invención son aquellas que resultan en la formación de compuestos estables. Como es aquí usado, el término "estable" se refiere a compuestos que poseen la estabilidad suficiente para permitir la manufactura y que mantienen la integridad del compuesto por un período de tiempo suficiente para ser útil a los propósitos aquí detallados.

Como aquí se usa, un "grupo solubilizante" es una mitad que tiene carácter hidrófilo suficiente para mejorar o incrementar la solubilidad en agua del compuesto en el cual está incluida, en comparación a un compuesto análogo que no incluye el grupo. El carácter hidrófilo puede ser logrado por cualquier medio, tal como por la inclusión de grupos funcionales que ionizan bajo las condiciones de uso para formar mitades cargadas (e.g., ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos, ácidos, fosfóricos, aminas, etc.); grupos que incluyen cargas permanentes (e.g., grupos amonio cuaternario); y/o hetero átomos o grupos hetero atómicos (e.g., O, S, N, NH, N-(CH₂)_y-R^a, N-(CH₂)_y-C(O)R^a, N-(CH₂)_y-C(O)OR^a, N-(CH₂)_y-S(O)₂R^a, N-(CH₂)_y-S(O)₂OR^a, N-(CH₂)_y-C(O)NR^aR^a, etc., donde R^a es seleccionado de hidrógeno, alquil inferior, ciclo alquil inferior, (C6-C14) aril, fenil naftil, (C7-C20) arilalquil y bencil, donde R^a es opcionalmente sustituido e y es un entero en el rango de 0 a 6), grupos hetero cíclicos opcionalmente sustituidos (e.g., -(CH₂)_n-R^b, -(CH₂)_n-C(O)-R^b, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-R^b, donde R^b es seleccionado de un opcionalmente sustituido heterociclo monocíclico saturado, un opcionalmente sustituido saturado bicíclico fusionado heterociclo, un opcionalmente sustituido saturado bicíclico espiral heterociclo, un opcionalmente sustituido hetero aril y un opcionalmente sustituido parcialmente sustituido no-aril heterociclo; y n es un entero en el

haloC₁₋₄, alifático donde cada uno de los anteriores grupos C₁₋₄ alifáticos de R^o es no sustituido.

Combinaciones de sustitutos y variables contempladas por esta invención son aquellas que resultan en la formación de compuestos estables. Como es aquí usado, el término "estable" se refiere a compuestos que poseen la estabilidad suficiente para permitir la manufactura y que mantienen la integridad del compuesto por un período de tiempo suficiente para ser útil a los propósitos aquí detallados.

Como aquí se usa, un "grupo solubilizante" es una mitad que tiene carácter hidrófilo suficiente para mejorar o incrementar la solubilidad en agua del compuesto en el cual está incluida, en comparación a un compuesto análogo que no incluye el grupo. El carácter hidrófilo puede ser logrado por cualquier medio, tal como por la inclusión de grupos funcionales que ionizan bajo las condiciones de uso para formar mitades cargadas (e.g., ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos, ácidos, fosfóricos, aminas, etc.); grupos que incluyen cargas permanentes (e.g., grupos amonio cuaternario); y/o hetero átomos o grupos hetero atómicos (e.g., O, S, N, NH, N-(CH₂)_y-R^a, N-(CH₂)_y-C(O)R^a, N-(CH₂)_y-C(O)OR^a, N-(CH₂)_y-S(O)₂R^a, N-(CH₂)_y-S(O)₂OR^a, N-(CH₂)_y-C(O)NR^aR^a, etc., donde R^a es seleccionado de hidrógeno, alquil inferior, ciclo alquil inferior, (C6-C14) aril, fenil naftil, (C7-C20) arilalquil y bencil, donde R^a es opcionalmente sustituido e y es un entero en el rango de 0 a 6), grupos hetero cíclicos opcionalmente sustituidos (e.g., -(CH₂)_n-R^b, -(CH₂)_n-C(O)-R^b, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-R^b, donde R^b es seleccionado de un opcionalmente sustituido heterociclo monocíclico saturado, un opcionalmente sustituido saturado bicíclico fusionado heterociclo, un opcionalmente sustituido saturado bicíclico espiral heterociclo, un opcionalmente sustituido hetero aril y un opcionalmente sustituido parcialmente sustituido no-aril heterociclo; y n es un entero en el

a

Ver, e.g., BioVision, Inc. (Mountain View, CA; www.biovision.com) and Thomas Scientific (Swedesboro, NJ; www.tomassci.com).

En ciertas incorporaciones, un compuesto sirtuina-modulador no tiene ninguna habilidad sustancial para modular homólogos sirtuina. En una incorporación, un activador de una proteína sirtuina humana puede no tener ninguna habilidad sustancial para activar una proteína sirtuina de eucariotas inferiores, particularmente levaduras o patógenos humanos, a concentraciones (e.g., in vivo) efectivas para activar la actividad des-acetilasa de la sirtuina humana. Por ejemplo, un compuesto sirtuina - activador puede ser escogido para tener un EC_{50} para activar una sirtuina humana, tal como SIRT1 y/o SIRT3, actividad des-acetilasa que es al menos 5 veces menor que la EC_{50} para activar una sirtuina de levadura tal como una Sir2 (tal como *Candida*, *S. cerevisiae*, etc) y aún más preferiblemente al menos 10 veces, 100 veces o hasta 1000 veces menos.

En otra incorporación, un inhibidor de una proteína sirtuina de eucariotas inferiores, particularmente de levadura o de patógenos humanos, no tiene habilidad sustancial alguna para inhibir una proteína sirtuina de humanos a concentraciones (e.g., in vivo) efectivas para inhibir la actividad des-acetilasa de una proteína sirtuina de un eucariota inferior. Por ejemplo, un compuesto sirtuina- inhibidor puede ser escogido para tener un IC_{50} para inhibir una sirtuina humana, tal como SIRT1 y/o SIRT3, actividad des- acetilasa que es al menos 5 veces menos que la IC_{50} para la inhibición de una sirtuina de levadura, tal como Sir" (tal como *Candida*, *S. cerevisiae*, etc) y aún más preferiblemente al menos 10 veces, 100 veces o hasta 1000 veces menos.

En ciertas incorporaciones, un compuesto sirtuina-modulador puede tener la habilidad de modular uno o más homólogos de proteínas sirtuina, tales como, por ejemplo, una o más de humana SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6, o SIRT7. En una incorporación, un compuesto sirtuina-modulador tiene la habilidad para modular ambas, una proteína SIRT1 y una SIRT3.

19

En otras incorporaciones, un modulador SIRT1 no tiene habilidad sustancial alguna para modular otros homólogos de proteínas sirtuina, tales como por ejemplo, uno o más de SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6, o SIRT7 humanos a concentraciones (e.g., in vivo), efectivas para modular la actividad des-acetilasa de SIRT1 humano. Por ejemplo, un compuesto modulador de sirtuina puede ser elegido para que tenga un ED₅₀ para modular la actividad des - acetilasa de SIRT1 humano de al menos 5 veces menos que el ED₅₀ para modular uno o más SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6 o SIRT7 humanos, y de forma aún más preferible de al menos 10 veces, 100 veces, o incluso 100 veces menos. En una incorporación, un modulador SIRT1 no tiene ninguna habilidad sustancial para modular una proteína SIRT3.

En otras incorporaciones, un modulador SIRT3 no tiene ninguna habilidad sustancial para modular otros homólogos de proteína sirtuina, como, por ejemplo, uno o más SIRT1, SIRT2, SIRT4, SIRT5, SIRT6, o SIRT7 humanos a concentraciones (e.g., in vivo), efectivas para modular la actividad des - acetilasa de SIRT3 humano. Por ejemplo, un compuesto modulador de sirtuina puede ser elegido para tener un ED₅₀ para modular una actividad des - acetilasa de SIRT3 humano que sea al menos 5 veces menos que el ED₅₀ para modular una o más SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT6, o SIRT7 humana, y aún más preferible al menos 10 veces, 100 veces o incluso 1000 veces menos. En una incorporación, un modulador SIRT3 no tiene ninguna habilidad sustancial para modular una proteína SIRT1.

En ciertas incorporaciones, un compuesto modulador de sirtuina puede tener una afinidad de unión a una proteína sirtuina de unos 10⁻⁹M, 10⁻¹⁰M, 10⁻¹¹M, 10⁻¹²M o menos. Un compuesto modulador de sirtuina puede reducir (activador) o incrementar (inhibidor) el Km aparente de una proteína sirtuina para su sustrato o

252

NAD + (u otro cofactor), el Km aparente de una proteína sirtuina para su sustrato o NAD + (u otro cofactor) por un factor de al menos 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 50, o 100. En ciertas incorporaciones, los valores Km son determinados usando el ensayo de espectometría de masa descrito en este documento. Los compuestos preferidos de activación reducen el Km de una sirtuina por su sustrato o cofactor a un grado superior que el causado por el resveratrol a una concentración comparativamente inferior. Un compuesto modulador de sirtuina puede incrementar el Vmax de una proteína sirtuina por un factor de al menos 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 50 o 100. Un compuesto modulador de sirtuina puede tener un ED50 para modular la actividad des – acetilasa de un SIRT1 y / o proteína SIRT3 de menos de 1 nM, menos de unos 10 nM, menos de unos 100 nM, menos de unos 1 µM, menos de unos 10 µM, menos de unos 100 µM, o a partir de unos 1-10 nM, a partir de unos 10 - 100 nM, a partir de unos 0,1 - 1 µM, a partir de unos 1-10 µM o a partir de unos 10 - 100 µM. Un compuesto modulador de sirtuina puede modular la actividad des – acetilasa de una proteína SIRT1 y / o SIRT3 por un factor de al menos 5, 10, 20, 30, 50, o 100, como se mide en un ensayo celular o en un ensayo basado en células. Un compuesto activador de sirtuina puede causar al menos una inducción superior de la actividad des – acetilasa de una proteína sirtuina por un factor del 10 %, 30 %, 50 %, u 80 %, así como un factor dos veces superior, cinco veces superior, 10 veces superior, 50 veces superior o 100 veces superior de la actividad des - acetilasa de una proteína sirtuina relativa a la misma concentración de resveratrol. Un compuesto modulador de sirtuina puede tener un ED50 para modular SIRT5 que sea superior al menos 10 veces, 20 veces, 30 veces, 50 veces que aquel para modular SIRT1 y / o SIRT3.

Usos Ejemplares

En ciertos aspectos, la invención provee métodos para modular el nivel y / o actividad de una proteína sirtuina y métodos de uso de los mismos.

12

progresiva de los músculos extra – oculares a miopatías severas, o fatales infantiles y encefalomiopatías multisistema. Algunos síndromes han sido definidos, con algo de solapamiento entre ellos. Los síndromes establecidos afectando al músculo incluyen la oftalmoplegia externa progresiva, el síndrome Kearns – Sayre (con oftalmoplegia, retinopatía pigmentaria, defectos de conducción cardíaca, ataxia cerebelar, y sordera sensorineural), el síndrome MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica , y episodios similares al derrame), el síndrome MERFF (epilepsia mioclónica y fibras rojas desgastadas), debilidad en la distribución pélvica y miopatía infantil (benigna o severa y fatal).

En ciertas incorporaciones, los compuestos activadores de sirtuina pueden ser útiles para tratar pacientes sufriendo de daño tóxico a las mitocondrias, tal como, daño tóxico debido a la acumulación de calcio, excitotoxicidad, exposición a óxido nítrico, daño tóxico inducido por drogas, o hipoxia.

En ciertas incorporaciones, los compuestos activadores de sirtuina pueden ser útiles para tratar enfermedades o desórdenes asociados con la des-regulación mitocondrial.

Performance muscular

En otras incorporaciones, la invención proporciona métodos para realizar el performance muscular administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto sirtuina ´activador. Por ejemplo, los compuestos sirtuina – activadores pueden ser útiles para mejorar la resistencia física (e.g., habilidad para realizar una tarea física tal como ejercicio, labor física, actividades deportivas, etc.), inhibiendo o retardando la fatiga física, mejorando los niveles de oxígeno en la sangre, aumentando la energía en individuos sanos, mejorando la capacidad de trabajo y resistencia, reduciendo la fatiga muscular, reduciendo el estrés, mejorando la función cardíaca y cardiovascular, aumentando la habilidad sexual, aumentando los niveles de ATP en músculo, y / o reduciendo el ácido láctico en la sangre. En ciertas incorporaciones, los métodos involucran la administración de un compuesto activador de sirtuina que aumente la actividad

254

13

En ciertas incorporaciones, los compuestos descritos aquí pueden ser formulados para entrega del sistema nervioso central (CNS) (reseñada en Begley, Pharmacology & Therapeutics 104: 29-45 (2004)). Las formas convencionales para entrega de drogas al sistema nervioso central incluyen: estrategias neuro – quirúrgicas (e.g. inyección intra – cerebral o infusión intra – cerebroventricular); manipulación molecular del agente (e.g., producción de una proteína de fusión quimérica que comprende un péptido de transporte que tiene afinidad por una superficie de molécula de célula endotelial en combinación con un agente que es por si mismo capaz de cruzar la barrera de sangre al cerebro) en un intento de explotar las vías de transporte endógenas de la barrera de sangre al cerebro; las estrategias farmacológicas diseñadas para incrementar la solubilidad en lípidos de un agente (e.g., la conjugación de agentes solubles en agua a portadores lípidos o de colesterol); y la interrupción transitoria de la integridad de la barrera de sangre al cerebro por alteración hiper – osmótica (resultando en la infusión de una solución de manitol a la arteria carótida o el uso de un agente biológicamente activo como un péptido angiotensivo. Los liposomas son un sistema posterior de entrega de drogas que es fácilmente inyectable. De acuerdo con esto, en el método de la invención los compuestos activos también pueden ser administrados en la forma de un sistema de entrega de liposomas. Los liposomas son bien conocidos por una persona que posea destreza en el arte. Los liposomas pueden ser formados a partir de una variedad de fosfolípidos, como el colesterol, la estearil amina o las fosfatidil colinas. Los liposomas que son usables con el método de invención comprenden todo tipo de liposomas incluyendo, pero sin limitarse a, vesículas pequeñas unilamelares, vesículas grandes unilamelares y vesículas multilamelares.

Otra forma de producir una formulación, de forma particular una solución, de un modulador de sirtuina tal como un reseratrol o un derivado del mismo, es a través del uso de ciclodextrinas. Ciclodextrina se entiende como α -, β -, o γ -ciclodextrina. Las ciclodextrinas son descritas en detalle en Pitha et al., . Pat de EE.UU.. No. 4,727,064 la cual es incorporada aquí por referencia. Las ciclodextrinas son oligómeros cíclicos de glucosa; estos compuestos forman complejos de inclusión con cualquier droga cuya molécula pueda caber en las cavidades que buscan lipófilos de la molécula de ciclodextrina.