

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 923 149**

51 Int. Cl.:

A61K 31/661 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.03.2018 PCT/EP2018/055706**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.09.2018 WO18162617**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2018 E 18709010 (5)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2022 EP 3592360**

54 Título: **AceFaPC para el tratamiento de enfermedades dependientes de la acetilcolina**

30 Prioridad:

08.03.2017 FR 1751880

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.09.2022

73 Titular/es:

LIPHER (20.0%)
66 Boulevard Niels Bohr
69100 Villeurbanne, FR;
INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES
APPLIQUÉES DE LYON (20.0%);
UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1
(20.0%);
INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA
RECHERCHE MÉDICALE (INSERM) (20.0%) y
INSTITUT NATIONAL DE RECHERCHE POUR
L'AGRICULTURE, L'ALIMENTATION ET
L'ENVIRONNEMENT (20.0%)

72 Inventor/es:

LAGARDE, MICHEL;
VERICEL, EVELYNE;
PICQ, MADELEINE;
GUICHARDANT, MICHEL;
BERNOUD-HUBAC, NATHALIE y
FOURMAUX, BAPTISTE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 923 149 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

AceFaPC para el tratamiento de enfermedades dependientes de la acetilcolina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a AceFaPC (1-acetil-2-acil graso-glicerofosfolina) para su uso en la prevención y el tratamiento de enfermedades asociadas a la carencia de acetilcolina. La presente descripción también se refiere a la molécula de AceFaPC, en la que Fa representa un acilo insaturado que comprende al menos 14 átomos de carbono, y a las composiciones farmacéuticas que la comprenden.

Técnica anterior

10 La AceDoPC o 1-acetil,2-docosahexaenoil-fosfatidilcolina es un transportador de ácido docosahexaenoico (DHA) bien conocido por el experto en la técnica cuya síntesis enzimática se describe en la solicitud WO 2008/068413. Es especialmente conocido como modulador de la activación plaquetaria por PAF (documento WO2013037862A1). También se ha demostrado que el paso de una barrera hematoencefálica reconstituida se ve favorecido con AceDoPC, en comparación con el DHA no esterificado o PC-DHA (Hachem M. et al., *Mol. Neurobiol.* 2016; Bernoud-Hubac N. et al., OCL, 2017). Otro estudio demostró que la AceDoPC utilizada como transportador de DHA en el cerebro prevenía la extensión del daño cerebral cuando se inyectaba en ratas con ictus isquémico (Chauveau et al. *Curr Neurovasc Res.* 2011; 8: 95-102 y Lagarde M. et al., OCL 2016, 23(1) D102). Aunque solo se ha estudiado el tratamiento de la isquemia *in vivo* en un modelo de rata, se está considerando el uso de AceDoPC como proveedor de DHA al cerebro en relación con las enfermedades neurológicas asociadas a la carencia de DHA (Hachem M. et al., *Mol Neurobiol.*, 2016, 53(5), 3205-15). Se ha discutido la relación entre el DHA y la prevención de la enfermedad de Alzheimer, sobre todo porque los pacientes con enfermedad de Alzheimer presentan una carencia de DHA. Así, se ha considerado que un transportador de DHA como la AceDoPC ayuda a prevenir la enfermedad de Alzheimer, pero no a tratarla. Esta hipótesis formulada en relación con el transporte de DHA no puede extenderse, en general, a una molécula de AceFaPc cuando el ácido graso no es DHA.

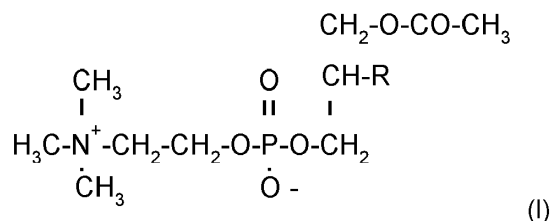
25 Mientras que los estudios se han centrado en el transporte y la entrega del DHA, los autores han demostrado ahora que la AceDoPC y, en general, la AceFaPC, para la que el Fa es un radical acetilo de ácido graso insaturado de al menos 14 átomos de carbono, puede transferir rápidamente su grupo acetilo a un sustrato que comprenda un alcohol, particularmente un alcohol primario.

30 Basándose en esta observación, los autores consideraron a la AceDoPC no como un transportador de DHA, sino como un proveedor de acetilo. Luego, en la medida en que la AceDoPC también comprende un grupo colina, los autores consideraron la posibilidad de producir acetilcolina a partir de la AceDoPC, en entornos que son pobres en fuentes de colina y/o acetilo. La AceDoPC también puede acetilar el tior de la coenzima A (HSCoA) para dar acetil-CoA, el precursor de la acetilcolina en la reacción fisiológica Acetil-CoA + colina → acetilcolina + HSCoA.

35 Esto ha sido confirmado por varios experimentos, que permiten prever el uso de AceDoPC y, más generalmente, de AceFaPC para tratar las enfermedades asociadas a la carencia de acetilcolina, independientemente de cualquier aporte de DHA.

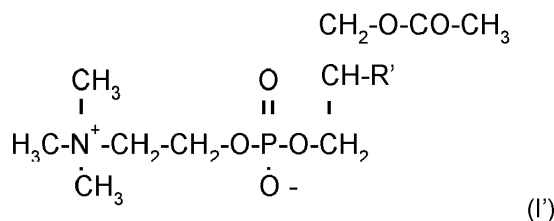
Descripción de la invención

La presente invención se refiere, pues, a la AceFaPC de fórmula general (I)



40 en la que R representa el radical acilo de un ácido graso insaturado que comprende al menos 14 átomos de carbono, para su uso como proveedor de acetilcolina en la prevención y el tratamiento de enfermedades asociadas a la carencia de acetilcolina.

La presente descripción también se refiere a una AceFaPC de fórmula (I')

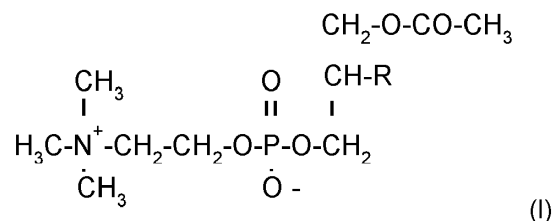


en la que R' representa el radical acilo de un ácido graso insaturado que comprende al menos 14 átomos de carbono, con la excepción del radical acilo del DHA, los hidratos, las sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos farmacéuticamente aceptables.

- 5 La invención también se refiere a una mezcla de AceFaPC de fórmula (I') y AceDoPC, así como a una composición farmacéutica que comprende AceFaPC de fórmula (I') sola o en mezcla con AceDoPC y un excipiente adecuado para su administración.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere, por tanto, a AceFaPC de fórmula general (I)



- 10 en la que R representa el radical acilo de un ácido graso insaturado que comprende al menos 14 átomos de carbono, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Se refiere a estas AceFaPC de fórmula (I) para su uso como proveedor de acetilcolina en la prevención y el tratamiento, más particularmente el tratamiento de enfermedades asociadas con la carencia de acetilcolina.

- 15 También se refiere a dicha AceFaPC de fórmula (I) para su uso como proveedor de acetilcolina en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad asociada a la carencia de acetilcolina en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente de una dosis adecuada de AceFaPC de fórmula (I) o de una mezcla de AceFaPC de fórmula (I).

- 20 La invención es particularmente adecuada para la prevención y el tratamiento, especialmente el tratamiento, de tales enfermedades en los seres humanos. En particular, el tratamiento se empleará cuando se haya identificado que el paciente tiene una carencia de acetilcolina o es probable que desarrolle dicha carencia.

Entre las enfermedades asociadas a la carencia de acetilcolina se incluyen especialmente las siguientes:

- la enfermedad de Alzheimer asociada a la carencia de acetilcolina en el cerebro,
 - las enfermedades de transmisión neuromuscular en las que se reconoce la carencia de acetilcolina, incluidas las enfermedades neuromusculares, en particular las miopatías con carencia de acetilcolina.
- 25

La carencia de acetilcolina, o la deficiencia de acetilcolina, significa que la cantidad de acetilcolina medida en un órgano de un individuo es muy inferior a la cantidad normal de acetilcolina esperada en un individuo que no tiene esta carencia (o individuo sano). Esta disminución sustancial, en comparación con un individuo sano, da lugar a un desequilibrio metabólico o a una disfunción del órgano.

- 30 La invención se refiere, pues, a AceFaPC de fórmula (I) o de fórmula (I'), o a una mezcla de AceFaPC de fórmula (I), para su uso en terapia, más particularmente para el tratamiento de enfermedades asociadas con la carencia de acetilcolina en un paciente en el que se ha identificado previamente la existencia de dicha carencia de acetilcolina.

- 35 La presente descripción también se refiere a AceFaPC de fórmula (I) o a una mezcla de AceFaPC de fórmula (I) para su uso, como proveedor de acetilcolina, en un método de tratamiento de una enfermedad asociada a la carencia de acetilcolina en un paciente, que comprende

(a) la selección de pacientes con carencia identificada de acetilcolina, y

b) la administración a dicho paciente de una dosis adecuada de AceFaPC de fórmula (I) o (I') o una mezcla de AceFaPC de fórmula (I).

Según una realización preferida de la invención, la AceFaPC debe administrarse de manera que esté sustancialmente «intacta» cuando llegue al órgano diana en el que debe producirse la acetilcolina para prevenir o contrarrestar su carencia. Sustancialmente «intacto» significa que una cantidad suficiente de AceFaPC llega a dicho órgano sin haber sido modificada, en particular por hidrólisis de acetilo.

5 Se ha observado que la pérdida de acetilo se favorece en el tubo digestivo de los mamíferos (documento WO 2017/006047). Por lo tanto, los modos de administración preferidos serán los adecuados para evitar el tubo digestivo. En particular, se prefiere la administración por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica o por inhalación.

10 Para la AceFaPC de fórmula (I), donde R representa el radical acilo de un ácido graso insaturado que comprende al menos 14 átomos de carbono, el ácido graso insaturado que comprende al menos 14 átomos de carbono es ventajosamente un ácido graso de más de 18 átomos de carbono que puede llegar hasta más de 22 átomos de carbono, en particular 16, 18, 20, 22 y 24 átomos de carbono. Estos ácidos grasos insaturados son preferiblemente poliinsaturados. Estos ácidos grasos insaturados son bien conocidos por el experto en la técnica.

15 Se seleccionan, en particular, entre los ácidos palmitoleico, oleico, linoleico (LA), alfa- o gamma-linolénico (ALA o GLA), araquidónico (ARA), adrenico (AdA), eicosapentaenoico (EPA), dihomo-gamma-linolénico, docosapentaenoico (DPA), docosahexaenoico (DHA), erúxico y nervónico.

20 Preferiblemente, el radical R de la AceFaPC de fórmula (I) es el radical acilo de un ácido graso poliinsaturado seleccionado entre los ácidos oleico (OL), linoleico (LA), alfa- o gamma-linolénico (ALA o GLA), araquidónico (ARA), eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA). Preferiblemente, el R de la AceFaPC de fórmula (I) es el radical acilo de un ácido graso poliinsaturado seleccionado entre el ácido araquidónico (ARA), y el ácido docosahexaenoico (DHA). Estos productos preferidos se denominan AceArPC y AceDoPC, respectivamente.

Para la AceFaPC de fórmula I', R' se elige ventajosamente entre los acilos de los ácidos grasos definidos anteriormente con la excepción del DHA.

25 «Hidratos» significa un compuesto en forma hidratada. Algunos ejemplos son los semihidratos, los monohidratos y los polihidratos.

Las sales de los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (I') según la presente invención incluyen aquellas con ácidos o bases, dependiendo de los sustituyentes presentes. Los ejemplos son sales farmacéuticamente aceptables, como las sales de sodio, potasio y calcio.

30 Por «solvatos» se entiende una forma del compuesto asociada a una o varias moléculas de disolvente, especialmente utilizada durante su síntesis o durante su purificación, sin estar en solución en este último. El disolvente en cuestión será farmacéuticamente aceptable.

35 Por dosis adecuada, o cantidad adecuada, se entiende según la invención cualquier cantidad que permita aumentar la cantidad de acetilcolina y preferiblemente restablecer una cantidad de acetilcolina cercana a la normal esperada en un individuo sano. Esta dosis adecuada puede tomarse en una o más tomas, repitiéndose las tomas a lo largo del tiempo. En la medida en que la enfermedad que se trata sea una afección crónica, el tratamiento podrá tomarse durante toda la vida del paciente, ajustando las dosis adecuadas a medida que evoluciona la enfermedad.

40 Para la prevención y el tratamiento de las enfermedades asociadas a la carencia de acetilcolina, el experto en la técnica puede optar por utilizar una AceFaPC sola o una mezcla de AceFaPC. La AceFaPC o la mezcla de AceFaPC también pueden combinarse con los tratamientos habituales para las enfermedades asociadas a la carencia de acetilcolina.

45 La invención también se refiere a una mezcla de AceFaPC de fórmula (I), definida anteriormente, que comprende al menos dos AceFaPC para las que los radicales R son diferentes, en todas las proporciones. Según una realización preferida de la invención, al menos una de las AceFaPC de la mezcla es AceDoPC, una molécula de fórmula I para la que R es el radical acilo del DHA. Una mezcla preferida según la invención es, por tanto, una mezcla que comprende AceDoPC y al menos una AceFaPC de fórmula (I') en la que R es el radical acilo de un ácido graso poliinsaturado elegido entre los ácidos oleico (OL), linoleico (LA), alfa- o gamma-linolénico (ALA o GLA), araquidónico (ARA) y eicosapentaenoico (EPA), preferiblemente ARA, en todas las proporciones.

50 La preparación de las AceFaPC es conocida por el experto en la técnica, especialmente según el método descrito en las solicitudes WO 2008/068413 o WO 2017/006047. Las mezclas de AceFaPC según la invención pueden prepararse mezclando dos AceFaPC purificadas, o preparando las AceFaPC a partir de una fuente de fosfatidilcolinas insaturadas que comprende una mezcla de ácidos grasos insaturados, por ejemplo, una mezcla de DHA y ARA en proporciones predeterminadas.

La mezcla de AceFaPC según la invención puede comprender más de dos AceFaPC diferentes, especialmente cuando la fuente de fosfatidilcolinas insaturadas comprende una mezcla de más de dos ácidos grasos insaturados.

Las fuentes de ácidos grasos insaturados útiles para la preparación de las AceFaPC según la invención, y en particular las mezclas de AceFaPC, son bien conocidas por el experto en la técnica. Un ejemplo son las fosfatidilcolinas de yema de huevo, que comprenden en la posición sn-2 un 60 % de oleoílo (18:1), un 30 % de linoleoílo (18:2), un 8 % de araquidonoílo (20:4) y un 2 % de docosaheaxanoílo (22:6) (<https://kewpie.co.jp>).

- 5 Ventajosamente, la proporción en peso de la primera AceFaPC con respecto a la segunda AceFaPC se encuentra entre 1/99 y 99/1. Especialmente, cuando la primera AceFaPC es AceDoPC, el contenido de AceDoPC en la mezcla puede encontrarse entre el 1 % y el 10%, en peso, o incluso más, pudiendo depender el contenido de AceDoPC en la mezcla tanto de la fuente de fosfatidilcolinas insaturadas como de su contenido en DHA, así como de las etapas de purificación y concentración de la mezcla.
- 10 Ventajosamente, en una mezcla de AceFaPC según la invención, se obtienen las siguientes proporciones relativas de acilos de ácidos grasos:

Acilo	% relativo
Oleoílo	10-80
Linoleoílo	5-50
Linolenoílo	0-5
Araquidonoílo	0-10
Eicosapentaenoílo	0-10
Docosaheaxanoílo	0-10

Según una realización particular de la invención, el contenido relativo de docosaheaxanoílo en esta mezcla puede encontrarse entre el 1 % y el 10 %.

- 15 La invención también se refiere a un producto combinado, o «conjunto de partes», para uso simultáneo o escalonado, que comprende, por un lado, AceDoPC y, por otro, al menos una AceFaPC de fórmula (I) que no sea AceDoPC, como se ha definido anteriormente.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos una mezcla de AceDoPC y al menos una AceFaPC de fórmula (I) (AceFaPC de fórmula (I) que no es AceDoPC) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20

El experto de la técnica conoce bien los excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse para la preparación de una composición farmacéutica, especialmente los descritos en las obras de referencia de la farmacopea. Elegirá preferiblemente excipientes que preserven la estructura de las AceFaPC para su conservación, en particular, para evitar la hidrólisis de la posición sn-1 que conduce a la pérdida del acetilo.

- 25 Las composiciones farmacéuticas están preferiblemente en una forma adecuada para la administración por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica o por inhalación.

Descripción de las figuras

En la figura 1 se describe la síntesis de acetilcolina a partir de AceFaPC bajo la acción de la fosfolipasa D.

- 30 En la figura 2 se muestra la detección de acetilcolina y su principal producto de fragmentación por espectrometría de masas.

En la figura 3 se muestran los porcentajes de paso de la sangre al cerebro (rata) en función del DHA radiactivo, en función del tiempo (Hachem et al. *Mol. Neurobiol.* 2016).

Ejemplos

- 35 Se realizaron varios experimentos utilizando AceFaPC (DHA y ácido oleico) como posible precursor de la acetilcolina y efectuando la medición final de esta última por radiocromatografía o espectrometría de masas.

Ejemplo 1. Síntesis de acetilcolina a partir de AceFaPC con homogeneizado de cerebro de rata

- 40 El homogeneizado de cerebro de rata se incubó con AceFaPC, marcado con ¹⁴C en el acetilo, en tampón Tris-HCl de pH 8 en presencia de un cóctel de antiproteasas y un inhibidor de la acetilcolina esterasa. La incubación se hizo a 37 °C durante una hora. Tras la extracción con una mezcla de etanol y cloroformo, se separaron y analizaron las fases orgánica y acuosa. Tras la separación por cromatografía en capa fina, los productos se visualizaron con un lector de radiactividad. Se detectó una mancha radiactiva correspondiente a la migración de la acetilcolina. La incubación de un homogeneizado de cerebro de rata con AceFaPC marcado permitió, así, la síntesis de acetilcolina radiactiva, tras la

liberación de colina por la fosfolipasa D cerebral y el acoplamiento químico de esta colina con un grupo acetilo marcado en la posición sn-1 de AceFaPC y/o el acoplamiento del acetilo radiactivo aportado por AceFaPC y la colina endógena.

Ejemplo 2. Síntesis de acetilcolina a partir de AceFaPC con fosfolipasa D

5 La incubación sin células de AceFaPC se hizo en presencia de fosfolipasa D microbiana (de *Streptomyces chromofuscus*) en tampón Tris-HCl de pH 8 (pH cerebral) durante una hora a 37 °C. Tras la incubación, la fosfolipasa D se destruyó añadiendo etanol. Tras la centrifugación, se separó la mezcla etanólica acuosa y se evaporó hasta sequedad. El residuo se redisolvió en la mezcla acetonitrilo al 95 % / formiato de amonio al 5 % y se filtró por centrifugación. La detección de acetilcolina en la solución se hizo por espectrometría de masas. La acetilcolina se detectó tanto por su masa molecular (146) como por la de su principal producto de fragmentación (87: ion mayoritario correspondiente al radical CH₃-COO-CH₂-CH₂-) (figura 2).

15 En estos experimentos sin células, se utilizaron dos sustratos considerando la insaturación más débil para el acilo en posición sn-2, es decir, el radical oleoilo (R₂-COO-, fig. 1) : AceOIPC y la más fuerte con el radical docosahexaenoilo : AceDoPC®. En el caso de la AceOIPC, alrededor del 5 % de la colina liberada se convirtió en acetilcolina. En el caso de AceDoPC®, esta conversión alcanzó el 36 %. Las razones de esta diferencia se desconocen en esta fase del experimento. Sin embargo, se puede plantear la hipótesis de que la conjugación de la colina con el radical acetilo es mejor si la posición sn-2 está menos obstruida, lo que ocurre con el radical docosahexaenoilo (con 6 dobles enlaces) en comparación con el radical oleoilo (con un solo doble enlace), ya que el plegado de la cadena de acilo con 6 dobles enlaces es mucho más importante que para un solo doble enlace. Este resultado es particularmente alentador en el caso de la AceFaPC que contiene acilos poliinsaturados, como el docosahexaenoilo y el araquidonoilo (aún no probado), los dos acilos más importantes en el cerebro.

20 También se hizo la incubación sin células de AceFaPC en presencia de una cantidad equimolar de cloruro de colina disuelto en tampón Tris-HCl de pH 8 durante una hora a 37 °C con agitación. Tras la evaporación en seco en nitrógeno, el residuo se disolvió en la mezcla acetonitrilo al 95 % / formiato de amonio al 5 %. Como se ha descrito anteriormente, tras la filtración por centrifugación, la medición de la acetilcolina se hizo por espectrometría de masas.

25 Estos experimentos muestran que las incubaciones de AceFaPC en presencia de fosfolipasa D (que libera colina de AceFaPC) o en presencia de colina exógena permiten la síntesis de acetilcolina.

30 La proximidad de los dos grupos constituyentes (acetilo y colina) de la acetilcolina en la misma molécula, que se encuentran a una distancia de aproximadamente un nanómetro, facilita su conjugación en el producto final, en comparación con la distancia dentro de la misma célula (distancia del orden de un micrómetro), como se acepta en todos los procesos bioquímicos afectados por esta proximidad de los agentes reaccionantes.

Esta proximidad se resume en la reacción que se muestra en la figura 1.

Los resultados confirman la hipótesis del mecanismo de acción de la conversión de la AceFaPC en acetilcolina en el cerebro bajo la acción de la fosfolipasa D cerebral.

Ejemplo 3. Transporte de AceDoPC en el cerebro de rata (Hachem et al. 2016)

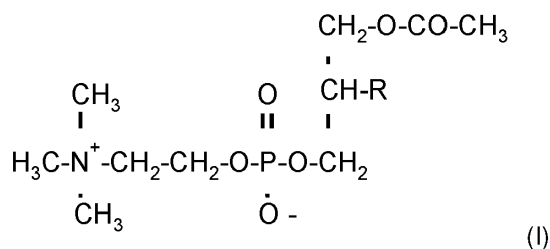
35 Se inyectó AceDoPC marcada con ¹⁴C en el resto docosahexaenoilo en el torrente sanguíneo de diferentes ratas. Tras 1 h, 24 h y 48 h, se analizaron los cerebros de las ratas para localizar la radiactividad en diferentes compartimentos lipídicos. En el caso de AceDoPC, su radiactividad pasó del 80 % de la cantidad total inyectada después de 1 h, al 30 % después de 24 h y al 10 % después de 48 h (figura 3). Estos resultados confirman que la AceDoPC inyectada en el torrente sanguíneo está sustancialmente «intacta» cuando llega al cerebro, donde se metaboliza, especialmente por la pérdida de su resto acetilo con la formación de acetilcolina.

Referencias

- WO2013037862
- WO 2008/068413
- Bernoud-Hubac N. et al, OCL 2017, 24(2) D205
- 45 • Hachem M. et al, *Mol Neurobiol*, 2016, 53(5), 3205-15
- Lagarde M. et al, OCL 2016, 23(1) D102

REIVINDICACIONES

1. AceFaPC de fórmula general (I)



5 en la que R es el radical acilo de un ácido graso insaturado que comprende al menos 14 átomos de carbono, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables,

para su uso como proveedor de acetilcolina en la prevención y el tratamiento de enfermedades asociadas con la carencia de acetilcolina, siendo dichas enfermedades seleccionadas entre la enfermedad de Alzheimer y las enfermedades neuromusculares.

10 2. AceFaPC para el uso según la reivindicación 1, caracterizada por que se administra por una vía adecuada para evitar el tubo digestivo.

3. AceFaPC para el uso según la reivindicación 2, caracterizada por que se administra por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica o por inhalación.

15 4. AceFaPC para uso según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que R representa el radical acilo de un ácido graso insaturado seleccionado entre los ácidos oleico (OA), linoleico (LA), alfa- o gamma-linolénico (ALA o GLA), eicosapentaenoico (EPA) y araquidónico (ARA).

20 5. Una mezcla de AceFaPC de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, caracterizada por que comprende una primera AceFaPC de fórmula (I), en la que R es un primer radical acilo de un ácido graso insaturado que comprende al menos 14 átomos de carbono y al menos una segunda AceFaPC de fórmula (I), en la que R representa un radical acilo de un ácido graso insaturado que comprende al menos 14 átomos diferentes del radical acilo de la primera AceFaPC.

6. Una mezcla de AceFaPC según la reivindicación 5, caracterizada por que comprende una primera AceFaPC de fórmula (I), en la que R es el radical acilo del DHA (AceDoPC) y al menos una AceFaPC de fórmula (I), en la que R representa un radical acilo de un ácido graso insaturado que comprende al menos 14 átomos de carbono y no es el radical acilo del DHA.

25 7. Una mezcla según la reivindicación 5, caracterizada por que el ácido graso insaturado de la segunda AceFaPC de fórmula (I) se selecciona entre los ácidos oleico (OA), linoleico (LA), alfa- o gamma-linolénico (ALA o GLA), eicosapentaenoico (EPA) y araquidónico (ARA).

8. La mezcla de AceFaPC según la reivindicación 7, caracterizada por que el ácido graso insaturado de la segunda AceFaPC es el ácido araquidónico (ARA).

30 9. Una mezcla de AceFaPC según la reivindicación 5, caracterizada por que las proporciones relativas de acilos de ácidos grasos en las diferentes AceFaPC de fórmula (I) son las siguientes:

Acilo	% relativo
Oleílo	10-80
Linoleoílo	5-50
Linolenoílo	0-5
Araquidonoílo	0-10
Eicosapentaenoílo	0-10
Docosahexaenoílo	0-10

35 10. Una mezcla de AceFaPC según una de las reivindicaciones 5 a 9, para su uso como proveedor de acetilcolina en la prevención y el tratamiento de enfermedades asociadas con la carencia de acetilcolina, siendo dichas enfermedades seleccionadas entre la enfermedad de Alzheimer y las enfermedades neuromusculares.

11. Producto combinado, para uso simultáneo o escalonado, caracterizado por que comprende, por un lado, AceDoPC y, por otro, al menos una AceFaPC de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, en la que R representa un radical acilo de un ácido graso insaturado que comprende al menos 14 átomos de carbono y R no es el radical acilo del DHA.

5 12. Una composición farmacéutica, caracterizada por que comprende una mezcla de AceFaPC según una de las reivindicaciones 5 a 9 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. La composición según la reivindicación 12, caracterizada por que está en una forma adecuada para la administración por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica o por inhalación.

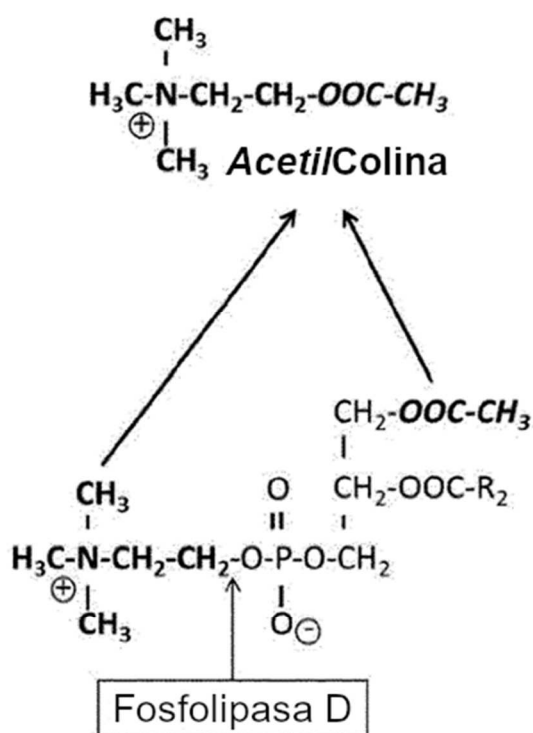


Fig. 1

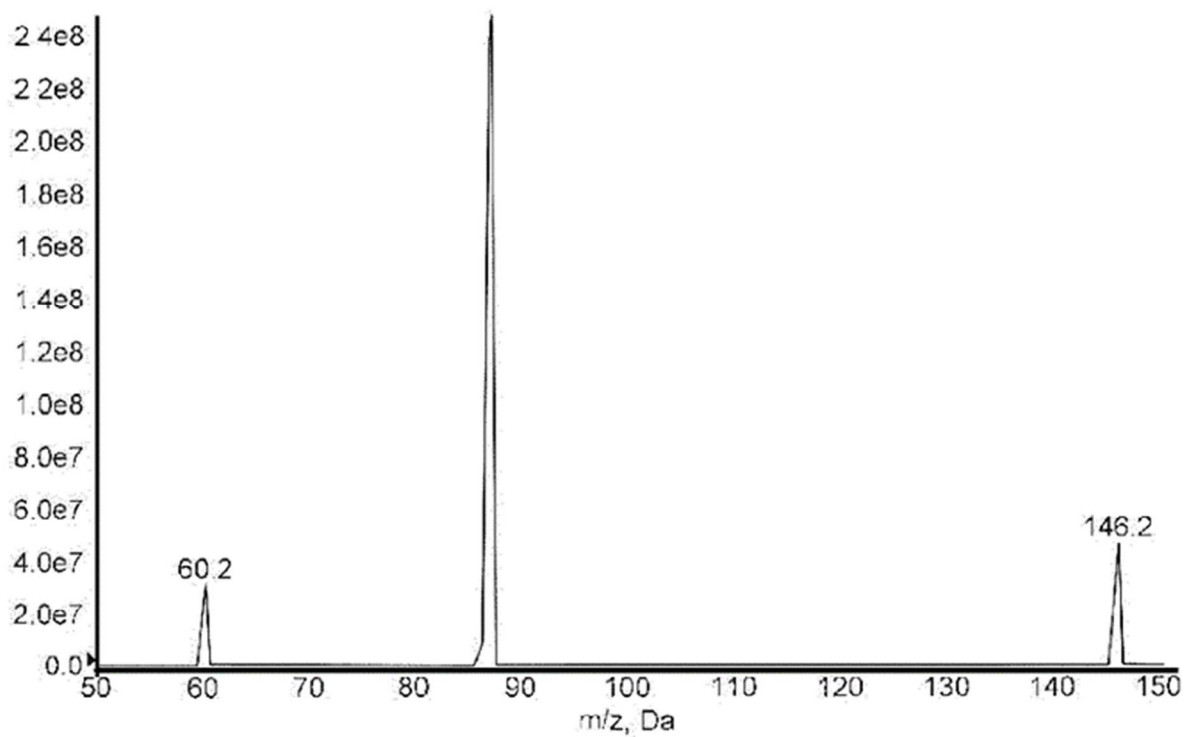


Fig. 2

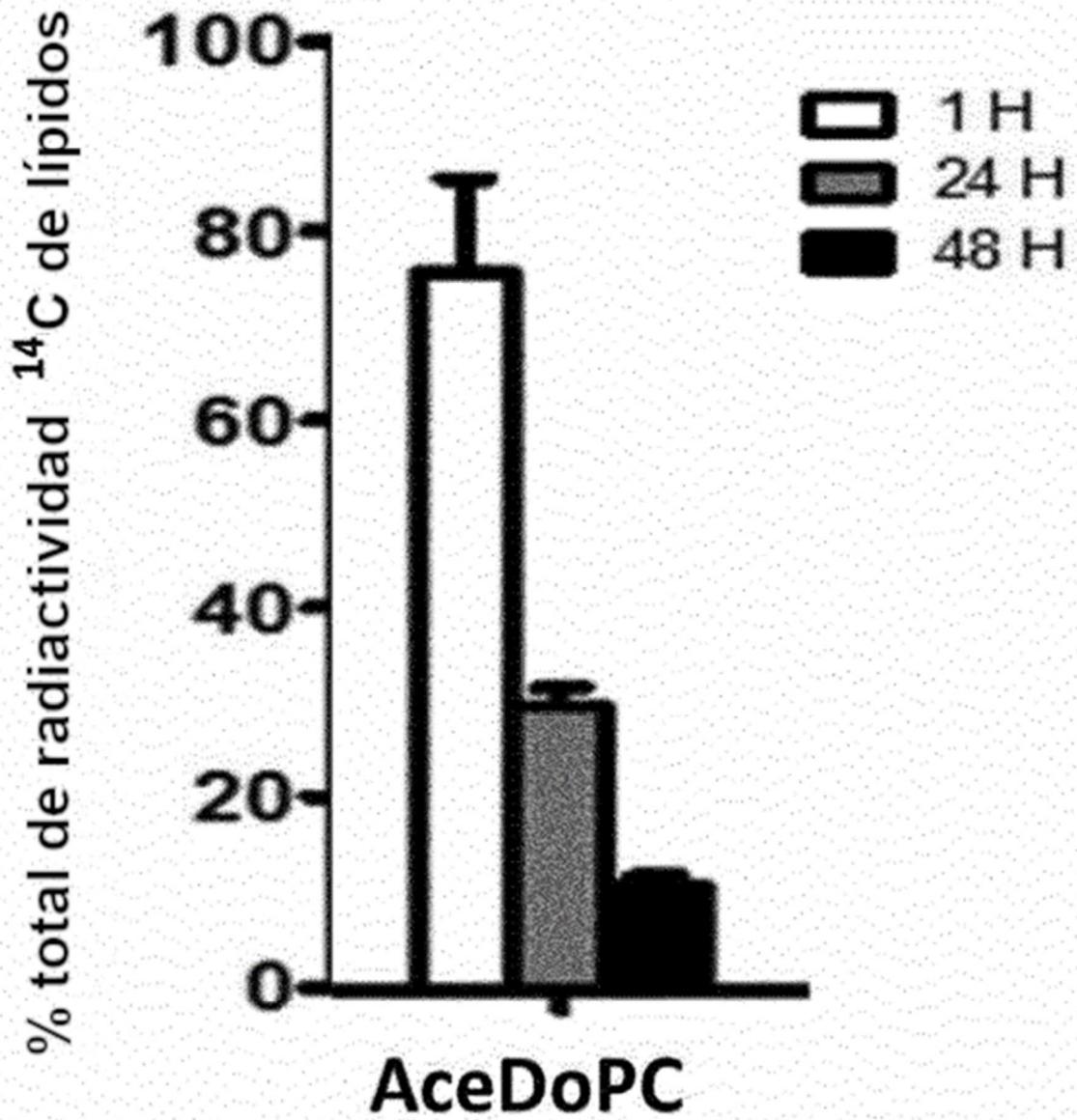


Fig. 3