



# LA NUEVA GENERACIÓN DE “SMALL MOLECULES” OFRECE ESPERANZA

Los investigadores recurren cada vez más a pequeñas moléculas innovadoras para encontrar formas de tratar a pacientes con necesidades médicas no cubiertas y combatir uno de los mayores problemas del mundo. El Dr. Patrick Larcier examina el potencial de la próxima generación.



**DR. PATRICK LARCIER,**  
director sénior en PharmaLex.

La nueva generación de moléculas pequeñas ofrece nuevas esperanzas a pacientes con enfermedades a veces consideradas incurables.

Suelen ser más diversas y complejas que las entidades químicas tradicionales y pueden dirigirse a patologías que las generaciones anteriores no podían, lo que sugiere la posibilidad de un tratamiento más que sintomático para enfermedades como el Parkinson y el Alzheimer.

También existe la esperanza de que las pequeñas moléculas innovadoras puedan ofrecer nuevas formas de combatir uno de los problemas más graves a los que se enfrenta el mundo: la resistencia a los antimicrobianos (RAM).

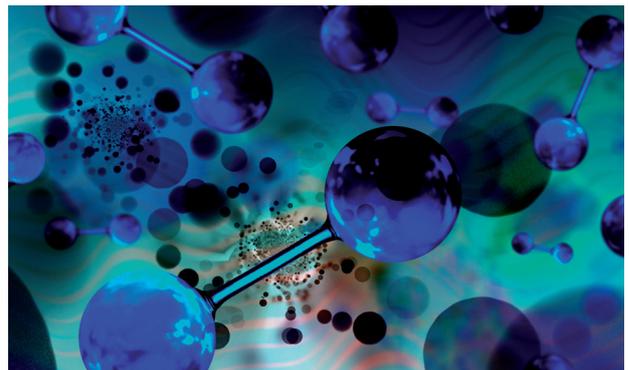
Aunque han salido al mercado nuevos productos para combatir la RAM, se reservan para infecciones muy resistentes, lo que significa que no se prescriben de forma generalizada. Otra razón para restringir la prescripción de estos productos es garantizar que no se conviertan en parte del ciclo de la RAM.

Entonces, ¿cómo puede la nueva generación de pequeñas moléculas resolver estos dos problemas y qué vías regulatorias se abren a las empresas deseosas de seguir esta vía innovadora?

## Ofrecer a los pacientes terapias alternativas

DA diferencia de las nuevas entidades químicas (NCEs) más tradicionales, la nueva generación de moléculas pequeñas actúa a nivel celular, lo que las hace más eficaces que los fármacos anteriores.

Los biológicos, que se producen a partir de organismos vivos, son inmunogénicos, lo que los hace especialmente



eficaces en los ámbitos de la oncología o las enfermedades autoinmunes, como la enfermedad de Crohn o la psoriasis.

Sin embargo, a veces los pacientes dejan de responder al biológico que se les ha recetado, incluso tras unos resultados iniciales favorables, y, al pasar de una terapéutica a otra, pueden quedarse sin opciones de tratamiento.

La nueva generación de moléculas pequeñas puede ofrecer a los médicos otra herramienta eficaz para tratar diversas enfermedades, con una eficacia similar y potencialmente menos efectos secundarios graves.

Las empresas que antes se centraban sobre todo en productos biológicos para enfermedades neurológicas como el Alzheimer y la esclerosis múltiple (EM) están desarrollando cada vez más moléculas pequeñas para estas patologías, así como para la oncología.

Por ejemplo, Sanofi está trabajando en una pequeña molécula que inhibe la tirosina quinasa de Bruton (BTK), una enzima presente en las células inmunitarias implicadas en la EM.

Pfizer también ha logrado avances con tratamientos de artritis y colitis ulcerosa con tofacitinib (Xeljanz), y Eli Lilly ha lanzado baricitinib (Olumiant) para el tratamiento de la artritis reumatoide. Agios Pharma también ha obtenido buenos resultados con Pyrukynd para adultos con deficiencia de piruvato quinasa (PK), que provoca anemia crónica.

Las moléculas pequeñas también son más baratas de fabricar que los productos biológicos, por lo que su producción es más económica y su tratamiento más accesible, ya que muchas terapias alternativas están fuera del alcance de los pacientes, sobre todo en los países en desarrollo.

### Unirse a la lucha contra la RAM

La propagación de la RAM es una preocupación mundial cada vez mayor, y no sólo con la resistencia a los antibióticos, sino también a los antifúngicos, antimaláricos y antiprotozoarios: están surgiendo patologías que podrían provocar más muertes que los cánceres de aquí al año 2050.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha instado a invertir más en tratamientos para enfermedades fúngicas y bacterianas, y su Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (GLASS) pretende normalizar la vigilancia de la RAM.

Varios países también han tomado medidas para hacer frente a esta resistencia. Suecia ha adoptado una serie de medidas de vigilancia y prevención, además de liderar la lucha contra la RAM en la Unión Europea. El gobierno del Reino Unido anunció 39 millones de libras para la investigación de RAM en mayo de 2023 a través del Fondo Global de Innovación RAM (GAMRIF), apoyando el desarrollo temprano de nuevos antibióticos, vacunas y otros productos para combatir las infecciones resistentes a los medicamentos.

Aunque se trata de una batalla que hay que librar en muchos frentes, los estudios han indicado que las moléculas pequeñas podrían ser un arma útil en el arsenal. Los resultados muestran que algunas podrían combatir la infección por gramnegativos alterando las membranas celulares, y que la pequeña molécula JD1 mata la Salmonella enterica serovar Typhimurium (S. Typhimurium) que reside en el interior de los macrófagos. La investigación ha demostrado que los nuevos inhibidores de la cinasa LsrK podrían desempeñar un papel en la lucha contra la RAM.

La plantaricina BM-1, una bacteriocina de clase IIa producida por Lactobacillus plantarum BM-1, también ha mostrado resultados prometedores contra las infecciones por bacterias Gram negativas (E. coli) al afectar a la formación de biopelículas.

Las empresas que desarrollan pequeñas moléculas contra la RAM desempeñan un papel fundamental en la lucha contra los patógenos emergentes. A pesar de la creciente

preocupación en este ámbito, la investigación ha sido muy limitada, con sólo unos 30 o 40 nuevos compuestos en desarrollo. Esta cifra es ínfima si se compara con el campo de la oncología o los trastornos autoinmunitarios, que cuentan con unos 4.000 agentes.

### Fomento de la innovación para necesidades no cubiertas

Dado que las autoridades reguladoras de todo el mundo fomentan la innovación farmacéutica, sobre todo cuando se dirige a pacientes con necesidades no cubiertas, existen varios programas que pueden ayudar a los innovadores de moléculas pequeñas a dar el siguiente paso.

Entre ellos se encuentran el programa PRIME de la UE, el Innovative Licensing and Access Pathway (ILAP) del Reino Unido y las designaciones Fast Track Designation (FTD) o Breakthrough Designations (BTD) de Estados Unidos.

Además, las empresas deben investigar las oportunidades disponibles a través de las Designaciones de Medicamentos Huérfanos (ODD) en diferentes jurisdicciones, así como los esfuerzos de colaboración como el Proyecto Orbis, dirigido por la FDA, que ayuda a los desarrolladores de proyectos oncológicos innovadores a acceder a determinados mercados.

Es esencial que las empresas cuenten con los conocimientos adecuados para navegar por estos programas y aprovecharlos para obtener los mejores resultados.

Aunque la diversidad y complejidad de la nueva generación de moléculas pequeñas las hace idóneas para el desarrollo, no están exentas de dificultades. El hecho de que actúen a nivel celular, por ejemplo, puede causar algunas dificultades a la hora de establecer un buen perfil de seguridad.

Las empresas deben ser capaces de demostrar los efectos y beneficios que se espera que sus productos tengan sobre una enfermedad específica, especialmente con trastornos neurológicos como el Alzheimer y la EM.

Las oportunidades que presentan las moléculas pequeñas en el desarrollo de fármacos para enfermedades difíciles de tratar y la lucha contra la RAM, así como sus costes relativamente más bajos y las exigencias de cumplimiento, probablemente atraerán a más empresas biotecnológicas y especializadas a este ámbito innovador en el futuro.

### Nota informativa

El contenido de este artículo es únicamente la opinión del autor y no representa las opiniones de PharmaLex GmbH ni de su empresa matriz Cencora, Inc. PharmaLex y Cencora recomiendan encarecidamente a los lectores que revisen las referencias proporcionadas con este artículo y



toda la información disponible relacionada con los temas aquí mencionados y que confíen en su propia experiencia y conocimientos para tomar decisiones relacionadas con los mismos.

## Bibliografía

1. Trends in oral small-molecule drug discovery and product development based on product launches before and after the Rule of Five, *Drug Discovery Today*, Feb 2023. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644622003373>
2. Antimicrobial resistance, World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
3. Combating Antimicrobial Resistance and Protecting the Miracle of Modern Medicine, Bringing New Products to Market and Ensuring Their Reach. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK577277/>
4. Trends in oral small-molecule drug discovery and product development based on product launches before and after the Rule of Five, *Drug Discovery Today*, Feb 2023. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644622003373>
5. The Emerging Jamboree of Transformative Therapies for Autoimmune Diseases, *Frontiers in Immunology*, March 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7137386/>
6. Comparing Small Molecule and Biologics Drug Development Challenges, *Pharma News Intelligence*, May 2023. <https://pharmanewsintel.com/news/key-differences-in-small-molecule-biologics-drug-development>
7. Application of Small Molecules in the Central Nervous System Direct Neuronal Reprogramming, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, July 2022. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2022.799152/full>
8. Sanofi Neurology R&D. <https://www.sanofi.com/en/our-science/rd-focus-areas/neurology-rd>
9. JAK inhibitors: A new dawn for oral therapies in inflammatory bowel diseases, *Frontiers in Medicine*, March 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2023.1089099/full>
10. Lilly Announces Top-Line Phase 3 Results for Oral JAK Inhibitor Baricitinib, in Combination with Topical Corticosteroids in Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis, Eli Lilly, August 2019. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-announces-top-line-phase-3-results-oral-jak-inhibitor>
11. PYRUKYND® (mitapivat) Approved in the EU for the Treatment of Pyruvate Kinase (PK) Deficiency in Adult Patients, Agios, Nov 2022. <https://investor.agios.com/news-releases/news-release-details/pyrukyndr-mitapivat-approved-eu-treatment-pyruvate-kinase-pk>
12. Biologics vs. small molecules: Drug costs and patient access, *Medicine in Drug Discovery*, March 2021. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590098620300622>
13. Antimicrobial resistance could kill more people than cancer by 2050, experts say, *The Straits Times*, Feb 2023. [https://www.straitstimes.com/singapore/new-drugs-needed-or-antimicrobial-resistance-could-kill-more-people-than-cancer-by-2050#:~:text=Antimicrobial%20resistance%20could%20kill%20more%20people%20than%20cancer%20by%202050%2C%20experts%20say,A%20new%20network&text=SINGAPORE%20%2D%20Antimicrobial%20resistance%20\(AMR\),2050%20than%20cancer%2C%20say%20experts.](https://www.straitstimes.com/singapore/new-drugs-needed-or-antimicrobial-resistance-could-kill-more-people-than-cancer-by-2050#:~:text=Antimicrobial%20resistance%20could%20kill%20more%20people%20than%20cancer%20by%202050%2C%20experts%20say,A%20new%20network&text=SINGAPORE%20%2D%20Antimicrobial%20resistance%20(AMR),2050%20than%20cancer%2C%20say%20experts.)
14. Antimicrobial resistance, World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
15. Swedish strategy to combat antibiotic resistance, [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/amr-spc-npm/nap-library/swedish-strategy-to-combat-antibiotic-resistance.pdf?sfvrsn=87ed0cf5\\_1](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/amr-spc-npm/nap-library/swedish-strategy-to-combat-antibiotic-resistance.pdf?sfvrsn=87ed0cf5_1)
16. <https://www.gov.uk/government/news/39-million-for-amr-research-as-uk-launches-global-health-framework>
17. A small molecule that mitigates bacterial infection disrupts Gram-negative cell membranes and is inhibited by cholesterol and neutral lipids, Dec 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33290418/>
18. DPD-Inspired Discovery of Novel LsrK Kinase Inhibitors: An Opportunity To Fight Antimicrobial Resistance, 2019. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.9b00025>
19. Rcs phosphorelay affects the sensitivity of *Escherichia coli* to plantaricin BM-1 by regulating biofilm formation, November 2022. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2022.1071351/full>
20. Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics, *Nature Reviews Chemistry*, Aug 2021. <https://www.nature.com/articles/s41570-021-00313-1>
21. PRIME: priority medicines, European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
22. Innovative Licensing and Access Pathway, Medicines & Healthcare products
23. Regulatory Agency. <https://www.gov.uk/guidance/innovative-licensing-and-access-pathway>
24. Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review, U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review>
25. Orphan Drug Designation, PharmaLex. <https://blue-reg.com/glossary/odd/>
26. Project Orbis <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/project-orbis>