Semaglutido: identidade química e ensaios publicados

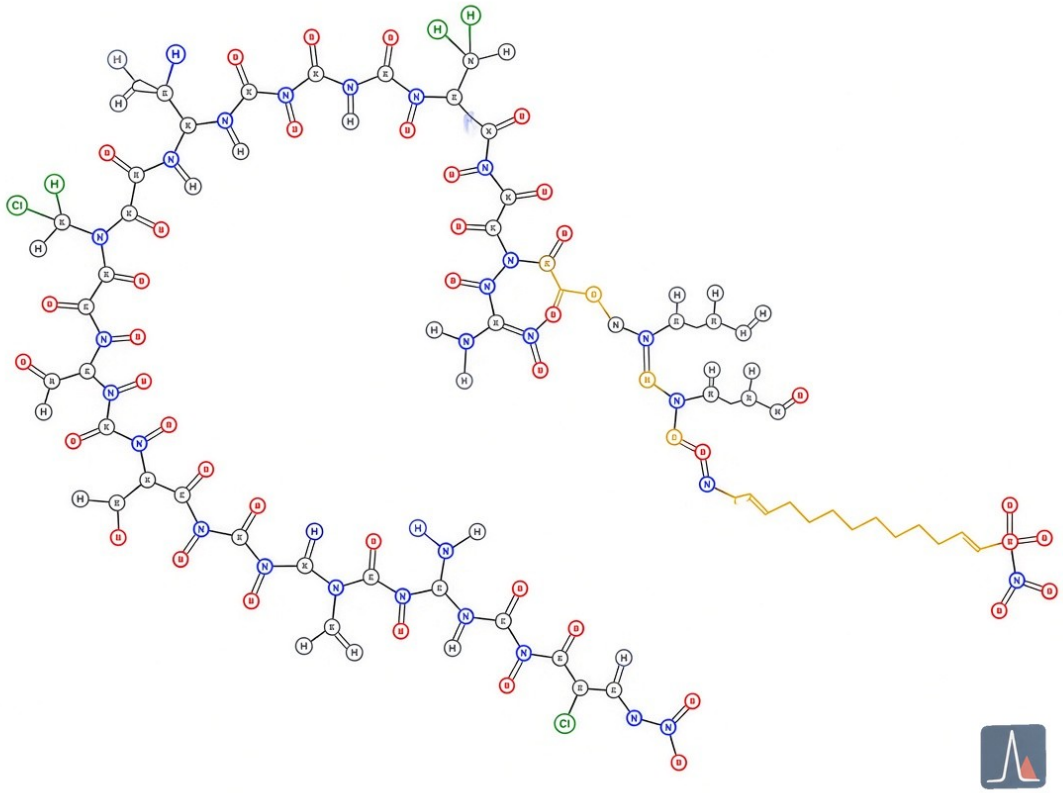
26 de novembro de 2026

O semaglutido ($C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$, massa molecular média 4113,58 Da) é um análogo lipopeptídico de 31 aminoácidos do GLP-1(7–37) humano, com substituição por Aib[8], substituição por Arg[34] e acilação da Lys[26] com um diácido C18 através de um espa

Identidade química e contexto de catálogo

Semaglutido ($C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$, massa molecular média 4113,58 Da, massa monoisotópica 4111,12 Da, CAS 910463-68-2) é um análogo peptídico acilado sintético de 31 aminoácidos do GLP-1(7–37) humano, fornecido exclusivamente para investigação laboratorial. Os materiais deste sítio destinam-se apenas a investigação laboratorial e não são medicamentos. A comunicação de dados de estudos humanos ou pré-clínicos publicados não constitui orientação para utilizar o material de investigação de qualquer forma específica, nem implica segurança ou eficácia para qualquer aplicação terapêutica.

O semaglutido foi desenvolvido por otimização de estrutura–atividade para obter resistência à DPP-4, elevada ligação reversível à albumina e farmacocinética prolongada, mantendo um agonismo potente do recetor de GLP-1 (GLP-1R). Integra-se noutros análogos de incretinas do catálogo, como liraglutido, tirzepatido, retatrutido, cagrilintido, mazdutido, survodutido e dulaglutido.



Estrutura molecular do semaglutido. A cadeia lateral de diácido C18 ligada à Lys26 através de γGlu-2×AEEA é

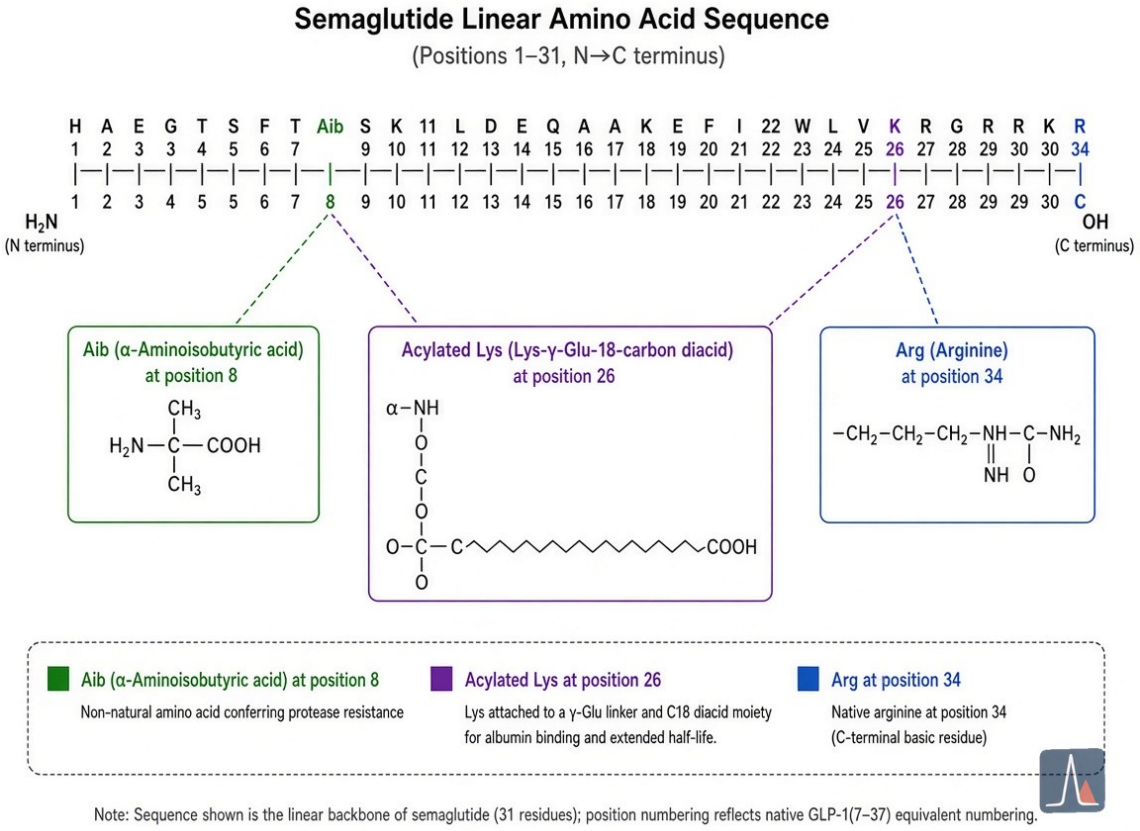
Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

mostrada em pormenor.

Sequência primária e modificações estruturais

A sequência primária do semaglutido baseia-se no GLP-1(7–37) humano: H-His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys(γGlu-2×AEEA-C18 diacid)-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly-OH. As modificações principais são (1) a substituição de Ala^{8} por ácido 2-aminoisobutírico (Aib^{8}), que impede estericamente a clivagem pela DPP-4 na ligação His^{7}-Aib^{8}; (2) a substituição de Lys^{34} por Arg^{34}, para eliminar um segundo local potencial de acilação e assegurar uma conjugação homogénea na Lys^{26}; e (3) a Nε-acilação da Lys^{26} com ácido octadecanodioico (diácido C18), ligado através de um resíduo de ácido γ-glutâmico e de duas unidades espaçadoras de ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico (AEEA ou OEG). O terminal C é o ácido carboxílico livre.

Estas alterações aumentam a afinidade pela albumina relativamente ao liraglutido, mantendo uma potência subnanomolar no GLP-1R. O espaçador hidrofílico reduz interações inespecíficas e melhora a solubilidade em comparação com lipidações mais simples. A molécula é habitualmente fornecida como sal de acetato ou de TFA liofilizado para estudos laboratoriais de reconstituição.



Sequência primária e locais de modificação do semaglutido.

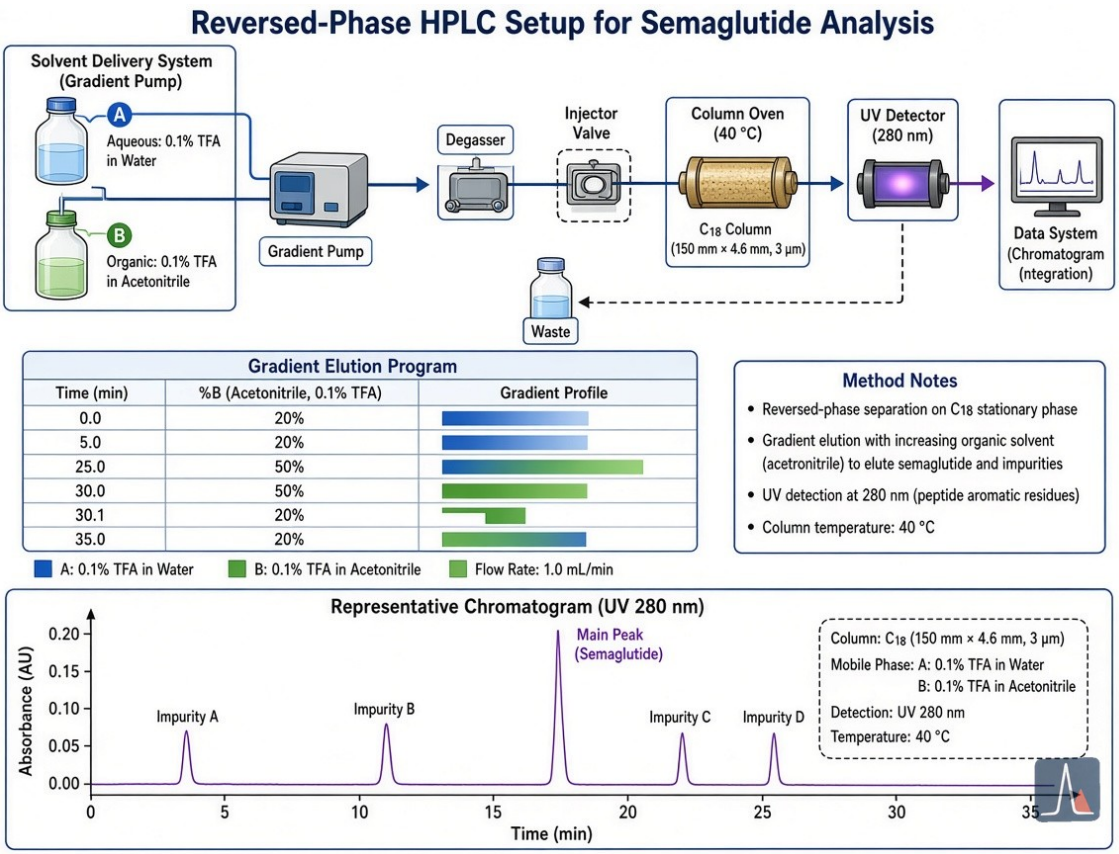
Ensaios cromatográficos de pureza, impurezas e estabilidade

A cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa (RP-HPLC ou UPLC) em colunas C18 ou específicas para péptidos (por exemplo, AdvanceBio Peptide, Aeris Peptide XB-C18), com

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

gradientes de acetonitrilo contendo TFA, ácido fórmico ou formato de amónio, é a base da avaliação da pureza e da estabilidade. A deteção é habitualmente efetuada a 214 nm ou 280 nm. Os métodos são indicativos de estabilidade para desamidação, oxidação, truncamento, agregação e substâncias relacionadas. O material típico de grau de investigação apresenta pureza ≥ 98–99,5% por normalização de áreas.

Os métodos foram otimizados para coformulações com cagrilintido e para a separação de impurezas estreitamente relacionadas. Abordagens ortogonais de cromatografia de interação hidrofílica (HILIC) ou de LC bidimensional abordam espécies coeluentes. Os efeitos do pH, da temperatura e do tampão na agregação e na formação de fibrilas foram estudados por HPLC em combinação com fluorescência de tioflavina T ou SAXS. Condições de pH baixo podem promover a formação de fibrilas em folha β, enquanto tampões de pH neutro a alcalino favorecem estados micelares ou oligoméricos.



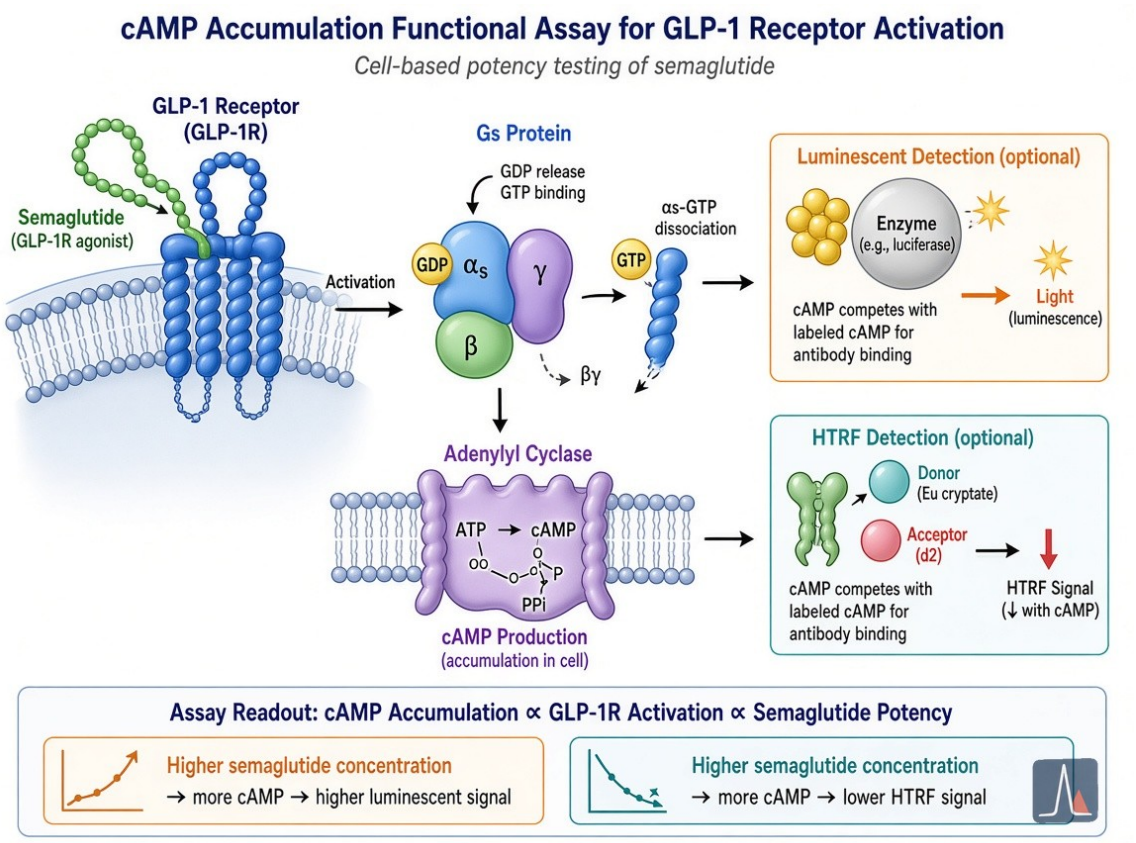
Método representativo de RP-HPLC para o perfil de pureza e de impurezas do semaglutido.

Ensaios de espectrometria de massa, mapeamento peptídico e perfil de impurezas

A confirmação da massa intacta por LC-MS ou LC-HRMS deteta de forma rotineira os iões multicarregados esperados: $[M+3H]^{3+}$ ≈ m/z 1372, $[M+4H]^{4+}$ ≈ m/z 1029, $[M+5H]^{5+}$ ≈ m/z 823. Instrumentos Orbitrap ou Q-TOF de alta resolução confirmam a massa monoisotópica dentro de poucos ppm. O mapeamento peptídico após digestão enzimática (Glu-C, tripsina, quimotripsina), seguido de LC-MS/MS (HCD ou EThcD), verifica a sequência, o local de acilação e a ausência de deleções ou inserções.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

O perfil de impurezas centra-se em isómeros de D-aminoácidos (por exemplo, D-His[1], D-Ser[8], D-Asp[9]), produtos de oxidação (Met, Trp, Tyr), desamidação (Gln, Asn) e espécies relacionadas com dissulfuretos ou diméricas. Um método que combina separação por RP-UPLC, recolha offline, hidrólise ácida em condições que minimizam a racemização, derivatização quiral e MS em tandem foi utilizado para caracterizar impurezas de isómeros D a níveis baixos (0,1 %). Métodos bioanalíticos de LC-MS/MS para matrizes de plasma ou de tampão atingem valores de LLOQ de 0,2–5 ng/mL, com precipitação de proteínas, SPE ou enriquecimento por imunoafinidade e padrões internos marcados com isótopos estáveis.

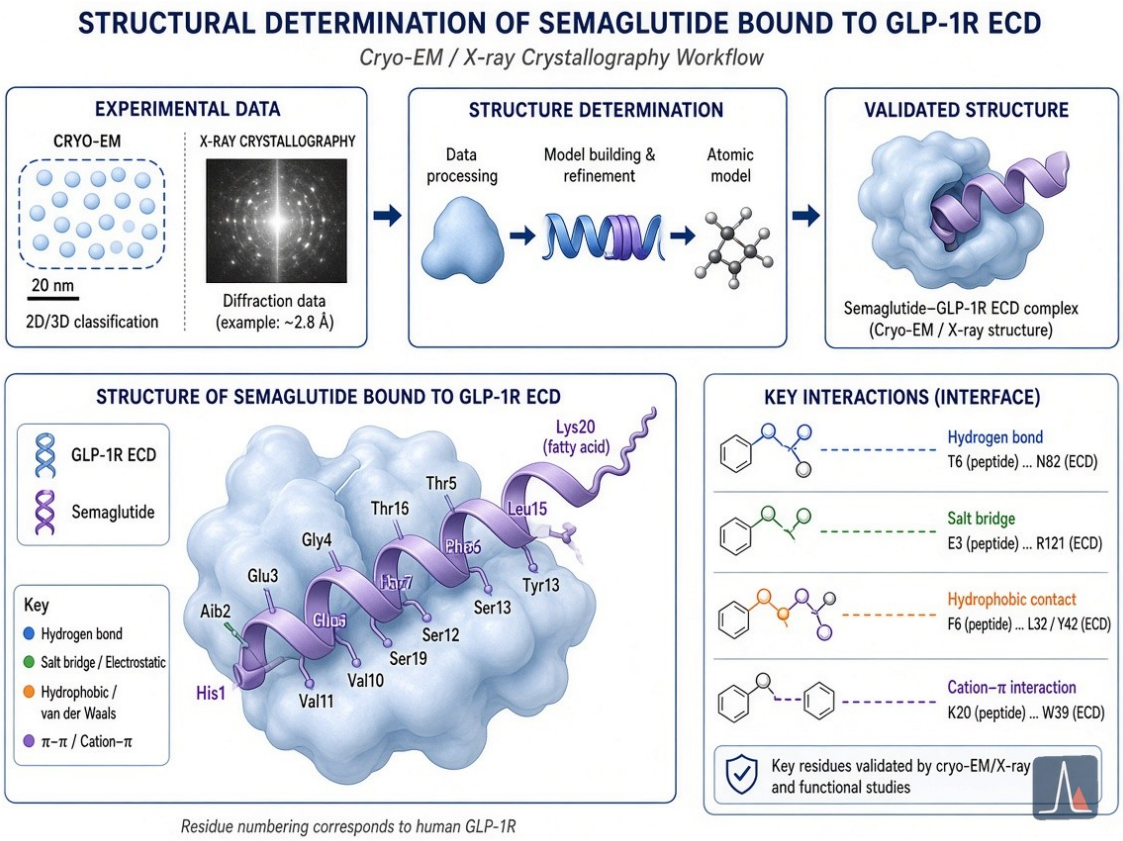


Princípio do bioensaio celular de acumulação de cAMP para o agonismo do GLP-1R.

Caracterização biofísica e espectroscópica

Estruturas de crio-ME de complexos GLP-1R–Gs ligados a semaglutido e estruturas cristalinas do domínio extracelular (PDB 4ZGM) elucidaram a pose de ligação e contactos importantes com o recetor. A dispersão de raios X a baixo ângulo (SAXS), a fluorescência de ThT e a crio-TEM demonstram autoassociação dependente do pH: fibrilas torcidas ricas em folha β a pH baixo (2,4)versus micelas ou oligómeros a pH neutro. Simulações de dinâmica molecular sustentam um arranjo em cadeia β antiparalela, com a lisina lipidada a formar um núcleo hidrofóbico. O dicroísmo circular e a RMN foram utilizados para avaliar a estrutura secundária e a estabilidade conformacional em diferentes tampões.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.



Caracterização estrutural da interação semaglutido–GLP-1R.

Bioensaios funcionais de ativação do recetor e de potência

A ligação ao recetor in vitro (competição com ^{125}I-GLP-1 ou SPR cinética) produz valores de afinidade para o GLP-1R de cerca de 0,38–1,7 nM, consoante o formato do ensaio e a concentração de albumina. Ensaios de acumulação de cAMP em células CHO-hGLP-1R, HEK293-SNAP-GLP-1R ou RIN-m5F (HTRF, DiscoverX, repórter de luciferase) demonstram de forma consistente um agonismo potente (EC_{50} tipicamente 0,01–0,1 nM em tampão com pouca albumina; deslocado para a direita na presença de HSA devido à ligação). Trata-se de resultados de ensaios in vitro, não de um efeito estabelecido em pessoas.

Estudos de enviesamento de sinalização comparam a produção de cAMP com o recrutamento de β-arrestina e a internalização do recetor; o semaglutido comporta-se em grande medida como agonista equilibrado, embora alguns análogos de geração seguinte apresentem maior enviesamento para o cAMP. As leituras funcionais a jusante incluem a secreção de insulina estimulada pela glucose em modelos INS-1 ou de ilhéus primários. Os ensaios são frequentemente qualificados face a padrões de referência (por exemplo, Ozempic). Dados pré-clínicos de FC em miniporco (t½ plasmática 46h i.v., MRT 63,6 h s.c.) sustentaram o racional de administração semanal, mas estão fora do âmbito da caracterização puramente in vitro. Em teoria, esses dados de modelo animal tornam plausível uma exposição prolongada em pessoas; isso não é um resultado em pessoas nem uma propriedade do frasco.

Contexto da evidência, limitações recorrentes e implicações para

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

o catálogo

A literatura publicada fornece métodos analíticos robustos (RP-HPLC, LC-HRMS, mapeamento peptídico) e ensaios funcionais (ligação, cAMP) que confirmam a identidade, a pureza e o agonismo do GLP-1R do semaglutido de grau de investigação. Referências primárias, como o artigo de descoberta de 2015 e validações posteriores de métodos analíticos, fornecem protocolos transparentes e reprodutíveis adequados à qualificação laboratorial.

As limitações recorrentes incluem uma forte dependência de linhas celulares recombinantes que podem não captar a densidade nativa do recetor, a heterodimerização ou o enviesamento específico de tecido; efeitos de matriz variáveis e ligação inespecífica em métodos bioanalíticos de LC-MS; e o facto de a maioria dos dados funcionais ter sido gerada com material de grau farmacêutico e não com lotes de investigação. O comportamento de agregação depende fortemente das condições e exige uma seleção cuidadosa do tampão para experiências laboratoriais reprodutíveis. Resultados nulos ou desfavoráveis (por exemplo, potência reduzida em meios com elevada albumina, formação de fibrilas a pH ácido) são comunicados a par dos dados favoráveis.

Para utilizadores do catálogo, estes ensaios apoiam a confirmação da identidade, a avaliação da pureza, a monitorização da estabilidade após reconstituição e a caracterização farmacológica básica em modelos celulares ou bioquímicos. Todo o trabalho tem de permanecer estritamente dentro dos limites da investigação laboratorial. Estudos futuros poderão refinar o perfil de impurezas, a estabilidade de soluções a longo prazo e o enviesamento de sinalização em sistemas mais complexos de cocultura ou de organoides.

Fontes

Lau J, Bloch P, Schäffer L, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem*. 2015;58(18):7370-7380. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b00726. PMID: 26308095.

A literatura primária adicional inclui artigos de métodos sobre o perfil de impurezas de isómeros de D-aminoácidos por LC-HRMS (PMID 36462248), bioanálise automatizada de plasma por LC-MS, métodos de UPLC para combinações de semaglutido e cagrilintido, estudos de agregação por SAXS/crio-TEM e várias descrições de ensaios de cAMP/ligação em *Mol Metab*, *Diabetes Obes Metab* e revistas analíticas (2022–2025). Estruturas referidas a partir de PDB 4ZGM e de publicações de crio-ME. Todas as citações provêm de revistas com revisão por pares indexadas no PubMed/Europe PMC.

Fontes

• Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide, 2015. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00726
• Characterization of low-level D-amino acid isomeric impurities of Semaglutide using liquid chromatography-high resolution tandem mass spectrometry, 2023. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.115XXX
• Discovery of ecnoglutide – A novel, long-acting, cAMP-biased glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog, 2023. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101762
• An automated LC-MS workflow for the quantification of the GLP-1 analog semaglutide in human plasma, 2025. https://www.agilent.com/

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

• Fibrillar and Micellar Aggregation of Semaglutide and Formation of a Chiral-Imprinted Glass, 2026. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41917693/

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.