

AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1: EVIDENCIA PARA SU CLASIFICACIÓN COMO MEDICAMENTOS COMPLEJOS

GLP-1 RECEPTOR AGONISTS: EVIDENCE FOR THEIR CLASSIFICATION AS COMPLEX MEDICINES

PINCA NÉSTOR^{1,2}, PESCE GUIDO³, NUÑEZ MARIANO^{1,3}

RESUMEN

Introducción: Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se han consolidado como una estrategia terapéutica para la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad. Sus estructuras peptídicas modificadas, formulaciones especializadas y sistemas de administración específicos plantean interrogantes acerca de su clasificación dentro del espectro de los medicamentos complejos, productos cuya caracterización y demostración de equivalencia terapéutica pueden resultar particularmente desafiantes.

Objetivos: Examinar las características estructurales, farmacológicas y tecnológicas de los agonistas del receptor GLP-1, a partir de la clasificación de liraglutida como medicamento complejo, con el fin de evaluar la pertinencia de extender esta categoría a otros miembros del grupo.

Materiales y Métodos: Revisión narrativa de información proveniente de PubMed y de los portales oficiales de FDA, EMA y ANMAT.

Resultados: Los análogos derivados de exendina-4, exenatida y lixisenatida, mostraron menor homología con el GLP-1 humano

SUMMARY

Introduction: Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists have become established as therapeutic strategies for type 2 diabetes mellitus and obesity. Their modified peptide structures, specialized formulations, and specific delivery systems raise questions regarding their classification within the spectrum of complex medicines—products whose characterization and demonstration of therapeutic equivalence may be particularly challenging.

Objectives: To examine the structural, pharmacological, and technological characteristics of GLP-1 receptor agonists, using the classification of liraglutide as a complex medicine as a reference point, in order to assess the appropriateness of extending this category to other members of the group

Materials and Methods: Narrative review of information obtained from PubMed and the official websites of the FDA, EMA, and ANMAT.

Results: Exendin-4-derived analogues (exenatide, lixisenatide) showed lower homology with human GLP-1 (50–53%)

1. Tercera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
2. Hospital General de Agudos J. M. Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
3. Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

e-mail: mariano.nunez@gmail.com

Fecha de recepción: 25 de febrero de 2026
Fecha de aceptación: 3 de marzo de 2026

(50–53%) y mayor inmunogenicidad (hasta 70%). En cambio, los análogos del GLP-1 humano, como liraglutida y semaglutida, presentaron mayor homología estructural (94–97%) y menor formación de anticuerpos ($\approx 3\%$). Tirzepatida mostró un perfil intermedio. La mayoría corresponde a polipéptidos de menos de 40 aminoácidos con modificaciones destinadas a prolongar su vida media. En contraste, dulaglutida y albiglutida son proteínas recombinantes de mayor tamaño molecular con estructuras de fusión, más próximas a la categoría de medicamentos biológicos.

Discusión: Los agonistas del receptor GLP-1 constituyen un grupo heterogéneo cuya complejidad estructural y tecnológica puede tener impacto clínico en términos de respuesta, inmunogenicidad y adherencia, lo que resulta relevante al momento de individualizar el tratamiento en pacientes con diabetes tipo 2 u obesidad.

Palabras claves: agonistas GLP-1, medicamentos complejos, diabetes tipo-2, obesidad

INTRODUCCIÓN

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es una hormona intestinal perteneciente a la familia de las incretinas, secretada por las células L del intestino en respuesta a la ingesta de nutrientes, entre sus funciones biológicas más relevantes se destacan la estimulación de la secreción de insulina, la inhibición de la liberación de glucagón, el retraso del vaciamiento gástrico y la reducción de la ingesta alimentaria (1). Sin embargo, su vida media es extremadamente corta, (2 a 3 minutos), debido a su rápida degradación por la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4)(1). El desarrollo de los agonistas del receptor GLP-1 (AR GLP-1), diseñados para imitar la acción del GLP-1, aunque con un tiempo de acción prolongado debido a sus características estructurales, incluyen a los ingredientes farmacéuticos activos (IFAs): liraglutida, exenatida, semaglutida, lixisenatida, albiglutida, dulaglutida y tirzepatida. Recien-

and higher immunogenicity (up to 70%). In contrast, human GLP-1 analogues such as liraglutide and semaglutide demonstrated greater structural homology (94–97%) and lower antibody formation ($\approx 3\%$). Tirzepatide exhibited an intermediate profile. Most agents are polypeptides of fewer than 40 amino acids, incorporating modifications aimed at prolonging half-life. Dulaglutide and albiglutide, however, are larger recombinant fusion proteins, structurally closer to biological medicines.

Discussion: GLP-1 receptor agonists constitute a heterogeneous group whose structural and technological complexity may have clinical implications for therapeutic response, immunogenicity, and adherence. These considerations are particularly relevant when individualizing treatment for patients with type 2 diabetes or obesity.

Keywords: GLP-1 receptor agonists, complex medicines, type 2 diabetes, obesity

temente, los agonistas del receptor GLP-1 han adquirido gran relevancia en la práctica clínica, no solo por su eficacia en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (2), sino también por su efectividad en el manejo de la obesidad, varios de los fármacos mencionados anteriormente comparten estas propiedades terapéuticas (3), lo que ha promovido un notable incremento en el uso de estos agonistas y se prevé que seguirán en aumento a partir de la aparición de nuevos fármacos dentro de estos grupos y de la caída de las patentes de los actuales. En 2021, se estimó que 1.000 millones (intervalo de incertidumbre [UI] del 95 %: 0,989-1,01) de hombres adultos y 1.110 millones (1,10-1,12) de mujeres adultas tenían sobrepeso y obesidad. En comparación con datos relevados en 1990, la prevalencia mundial de la obesidad había aumentado un 155,1 % (149,8-160,3) en los hombres y un 104,9 % (IC del 95 %: 100,9-108,8) en las mujeres (4).

Un ejemplo destacado por su efecto normoglucemiante y su capacidad para reducir el peso corporal es la liraglutida. La Food and Drug Administration (FDA) ha clasificado a la liraglutida, y más recientemente a la semaglutida subcutánea como péptidos complejos (5), enmarcados dentro de los ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) complejos, los cuales forman parte de los denominados medicamentos complejos (6) (**Tabla 1**). Los medicamentos complejos constituyen un grupo heterogéneo de productos farmacéuticos cuyo ingrediente farmacéutico activo (IFA) presenta una composición estructural compleja, generalmente conformada por mezclas de entidades químicas estrechamente relacionadas, de origen sintético. Este tipo de IFAs no puede caracterizarse completamente mediante métodos analíticos convencionales, lo que dificulta su aislamiento, cuantificación y control integral. A esta complejidad intrínseca se suman, en muchos casos, formulaciones no convencionales (como liposomas, nanocristales o sistemas inyectables de acción prolongada) y su asociación con dispositivos médicos específicos, tales como autoinyectores, inhaladores o lapiceras prellenadas.

Si bien los medicamentos complejos suelen asociarse a productos de origen sintético, algunas agencias regulatorias han contemplado excepciones para determinados péptidos. En este sentido, la FDA considera que cualquier polímero de alfa-aminoácidos compuesto por 40 o menos aminoácidos se clasifica como péptido y no como proteína, criterio bajo el cual se incluye la liraglutida (7). Este criterio podría, en principio, aplicarse también a otros agonistas del receptor GLP-1 con características estructurales similares. No obstante, estos fármacos difieren entre sí en su estructura, origen, formulaciones y formas farmacéuticas. En este contexto, el presente trabajo analiza si los agonistas del receptor GLP-1 pueden considerarse medicamentos complejos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se consultaron los portales oficiales de las principales agencias de medicamentos, incluyendo la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y

TABLA 1. Características de los Productos Farmacéuticos Complejos

Naturaleza del IFA: Son medicamentos cuyo ingrediente farmacéutico activo (IFA) es de origen sintético y está compuesto por una mezcla de estructuras químicas estrechamente relacionadas entre sí.
Composición estructural del IFA complejo: El conjunto de estas estructuras constituye el IFA complejo. Ejemplos representativos incluyen glatiramer, complejos glucosa-hierro, heparinas de bajo peso molecular y estrógenos conjugados.
Limitaciones analíticas: Las propiedades del IFA no pueden caracterizarse, cuantificarse o aislarse completamente mediante métodos analíticos convencionales.
Formas farmacéuticas/Formulaciones y dispositivos asociados: Suelen presentarse en formulaciones no convencionales, como liposomas, nanocristales, y/o formulaciones complejas como: inyectables de acción prolongada, microesferas poliméricas. Además, pueden estar combinados con dispositivos médicos, como lapiceras prellenadas multidosis, auto inyectores, inhaladores de dosis medidas o de polvo seco.
Vías de administración y distribución: La complejidad también puede estar asociada a la vía por la cual el fármaco alcanza su sitio de acción. Algunas de estas vías incluyen la administración conjuntival, bucal, ótica u oftálmica.
Desafíos para el desarrollo de genéricos: El desarrollo de versiones genéricas presenta desafíos significativos debido a la complejidad estructural del IFA y a las dificultades asociadas al proceso de fabricación y caracterización.

la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT). Asimismo, se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed, seleccionando artículos relevantes sobre agonistas del receptor GLP-1 y medicamentos complejos.

RESULTADOS

Como se observa en la Tabla 2 los análogos derivados de exendina-4, exenatida y lixisenatida, mostraron menor homología con el GLP-1 humano (50–53%) y mayor inmunogenicidad, con porcentajes de anticuerpos que alcanzaron hasta 44% y 70%, respectivamente. En contraste, los análogos del GLP-1 humano, como liraglutida y semaglutida, presentaron mayor homología estructural (94–97%) y menor in-

munogenicidad (alrededor de 2,8–3%). Tirzepatida, un análogo sintético de 39 aminoácidos con agonismo dual GIP/GLP-1, mostró una inmunogenicidad intermedia-alta (51–65%).

En términos generales, la mayoría de estos compuestos corresponde a polipéptidos de menos de 40 aminoácidos -con excepción de lixisenatida- e incorporan modificaciones estructurales, como la unión a cadenas de ácidos grasos u otros grupos químicos, destinadas a aumentar la estabilidad frente a la degradación enzimática y prolongar su duración de acción. Desde el punto de vista farmacotécnico, la mayoría de los productos se presentan como soluciones inyectables de acción prolongada administradas mediante lapiceras prellenadas. Sin embargo, exenatida también se encuentra disponible como una suspensión de liberación prolongada en microesferas

TABLA 2. Características estructurales, inmunológicas y farmacotécnicas de los agonistas del receptor GLP-1

Fármaco	Tipo de molécula	Longitud AA	Homología con GLP-1 (%)	Modificaciones estructurantes relevantes	Inmunogenicidad (%)	Peso molecular (Da)	Forma farmacéutica-Formulación	Posología
Exenatida(9,10)	Péptido sintético (exendina-4)	39	53	Microesferas LP (presentación semanal)	44	4.186	Solución SC / Suspensión LP	Diaria / Semanal
Lixisenatida(11)	Péptido sintético (exendina-4)	44	50	Eliminación Pro; +6 Lys C-terminal	70	4.858	Solución SC	Diaria
Liraglutida(12)	Péptido sintético (GLP-1 humano)	31	97	Acilación ácido palmítico	2,8	3.751	Solución SC prolongada	Diaria
Semaglutida(13)	Péptido sintético (GLP-1 humano)	31	94	AIB posición. 8; acilación ácido esteárico	3	4.113	SC semanal / Oral	Semanal / Diaria
Dulaglutida(14)	Proteína recombinante (GLP-1 + Fc)	2×31	94	Fusión Fc (IgG4)	1,6	72.971	Solución SC prolongada	Semanal
Albiglutida(15)	Proteína recombinante (GLP-1 + albúmina)	2×30	95	Fusión a albúmina humana	5,5	72.000 aprox.	Solución SC prolongada	Semanal
Tirzepatida(16)	Péptido sintético (GIP/GLP-1)	39	GLP-1: 26	AA no proteínogénicos; acilación Lys20	51–65	4.810	Solución SC prolongada	Semanal

Notas: SC: subcutánea; LP: liberación prolongada; AA: aminoácidos; AIB: ácido α -aminoisobutírico. Los números en los fármacos corresponden a las referencias citadas en bibliografía.

poliméricas y la semaglutida en comprimidos de liberación inmediata.

En contraste, dulaglutida y albiglutida corresponden a proteínas recombinantes de mayor tamaño molecular, con estructuras de fusión con fragmento Fc o albúmina humana, respectivamente, y perfiles de inmunogenicidad bajos, administradas en soluciones inyectables de acción prolongada mediante dispositivos prellenados.

DISCUSIÓN

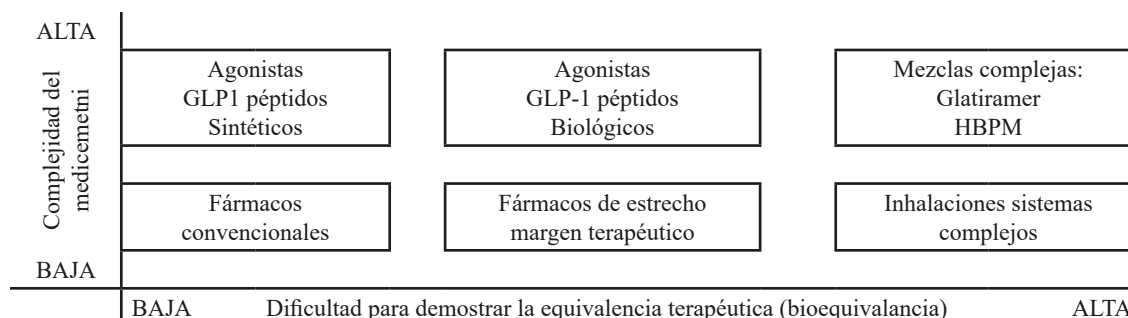
Los resultados muestran que los agonistas del receptor GLP-1 constituyen un grupo heterogéneo con características compatibles, en la mayoría de los casos, con la categoría de medicamentos complejos. En esta categoría se ubican exenatida, liraglutida, lixisenatida, semaglutida y tirzepatida, que corresponden a polipéptidos sintéticos diseñados como análogos modificados de la hormona GLP-1. En contraste, dulaglutida y albiglutida, si bien se basan en secuencias análogas al GLP-1 humano, presentan una constitución diferente, ya que son proteínas recombinantes de mayor tamaño molecular formadas por estructuras de fusión con fragmentos Fc o albúmina humana. Esta característica estructural las aproxima a la categoría de medicamentos biológicos. Asimismo, la mayoría de estos fármacos se presentan como soluciones inyectables de acción prolongada en dispositivos médicos, constituyendo un nivel de complejidad adicional.

Desde el punto de vista estructural, los agonistas del receptor GLP-1 analizados difieren en su origen y en su grado de homología con la hormona humana. Las modificaciones introducidas en su estructura (como sustituciones de aminoácidos, acilaciones o la incorporación de fragmentos proteicos) tienen como objetivo aumentar la estabilidad frente a la degradación enzimática, prolongar la vida media y optimizar el perfil farmacocinético. Estas variaciones no solo condicionan la duración del efecto y la exposición sistémica, sino que también contri-

buyen a la heterogeneidad farmacológica observada dentro de este grupo terapéutico (2,9).

Desde el punto de vista farmacológico y farmacéutico, la equivalencia farmacéutica (definida como la condición en la que dos medicamentos contienen el mismo principio activo, dosis y forma farmacéutica) y la bioequivalencia (entendida como la demostración de que dos medicamentos muestran una biodisponibilidad similar y, por lo tanto, eficacia y seguridad comparables) constituyen aspectos centrales para el desarrollo de versiones genéricas. El marco conceptual propuesto por Husaarts y colaboradores (8) permite visualizar el grado de dificultad para demostrar ambos atributos según el tipo de producto. Considerando sus características estructurales y la complejidad asociada a su desarrollo y fabricación, los agonistas del receptor GLP-1 se ubican en un escenario de mayor dificultad para demostrar equivalencia farmacéutica. En contraste, la demostración de bioequivalencia resulta, en general, menos compleja, ya que la mayoría de estos productos se presenta como soluciones parenterales (Fig.1). No obstante, existen excepciones relevantes, como la exenatida de liberación prolongada en donde el principio activo se encuentra encapsulado en microesferas biodegradables, o la formulación oral de semaglutida que posee un componente clave que impide la degradación por enzimas digestivas, lo que plantean mayores desafíos debido a la complejidad de sus sistemas de liberación y absorción, respectivamente. En estos casos, no solo resulta dificultosa demostrar la equivalencia farmacéutica, sino también la bioequivalencia, por lo que requieren enfoques regulatorios específicos. Por lo tanto desde el punto de vista farmacéutico y farmacológico, la demostración de equivalencia de estos productos no puede basarse exclusivamente en criterios farmacocinéticos clásicos, sino que puede requerir una caracterización analítica avanzada, estudios comparativos adicionales y una evaluación integral del producto final, incluyendo el dispositivo de administración.

FIGURA 1: Complejidad de los diferentes tipos de medicamentos. Gráfico adaptado de Husaarts y col.(8) que ilustra la relación entre la complejidad del medicamento y la dificultad para demostrar equivalencia terapéutica. Permite visualizar las diferencias entre fármacos convencionales, medicamentos complejos y productos biológicos, y conceptualizar los desafíos para el desarrollo de versiones genéricas o biosimilares



La heterogeneidad estructural y tecnológica de los agonistas GLP-1 tiene implicancias clínicas relevantes. Las diferencias en homología a la hormona GLP-1 humana, la inmunogenicidad, la vida media y los sistemas de administración pueden traducirse en variaciones en la respuesta terapéutica, la tolerabilidad y la adherencia al tratamiento. Asimismo, los distintos esquemas de dosificación (diarios o semanales) no son necesariamente intercambiables sin ajustes clínicos, lo que limita la sustitución automática entre productos. La inmunogenicidad, en particular, puede influir en la pérdida de eficacia o en la aparición de reacciones adversas, lo que refuerza la necesidad de considerar cada molécula de forma individual.

En este contexto, la farmacovigilancia adquiere un papel relevante, ya que la complejidad estructural y tecnológica de estos medicamentos, así como su administración mediante dispositivos médicos, pueden dar lugar a comportamientos farmacocinéticos o problemas de uso no previstos. Por ello, resulta esencial un seguimiento continuo tras su comercialización.

En conjunto, la mayoría de los agonistas del receptor GLP-1 analizados reúne criterios compatibles con la categoría de medicamentos complejos. Dado su uso creciente en el tratamiento de la diabetes y la obesidad, resulta fundamental que el clínico considere sus particularidades estructurales, farmacológicas y tecnológicas al momento de seleccionar el tratamiento, evaluar la intercambiabilidad y realizar el seguimiento terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- Holst JJ, Orskov C, Nielsen OV, Schwartz TW. Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut. *FEBS Lett.* 1987 Jan 26;211(2):169-74.
- Nauck Michael A, Quast Daniel R, Wefers Jakob, Meier Juris J. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes e state-of-the-art. *Molecular Metabolism*, Volume 46, April 2021, 101102. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>.
- Jastreboff Ania M, Kushner Robert F. New Frontiers in Obesity Treatment: GLP-1 and Nascent Nutrient-Stimulated Hormone-Based Therapeutics. *Annu Rev Med.* 2023 Jan 27;74:125-139.
- GBD 2021 Adult BMI Collaborators: Marie Ng, Emanuela Gakidou, Justin Lo et al. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2025; 405: 813–38.
- Upcoming Product-Specific Guidances for Generic Drug Product Development: <https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/upcoming-product-specific-guidances-generic-drug-product-development>
- Food and Drug Administration: Classifying Approved New Drug Products and Drug-device Combination Products as Complex Products for Generic Drug Development Purposes <https://www.fda.gov/media/157675/download>. Acceso junio 2025.
- Food and Drug Administration: ANDAs for Certain Highly Purified Synthetic Peptide Drug Products That Refer to Listed Drugs of rDNA Origin Guidance for Industry <https://www.fda.gov/media/107622/download>. Acceso junio 2025.
- Hussaarts Leonie, Muhlebach Stefan, Shah Vinod P, et al. Equivalence of complex drug products: advances in and challenges for current regulatory frameworks. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1407 (2017) 39–49.
- Food and Drug Administration: ExenatidaByetta: (liberación inmediata) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/021773s049lbl.pdf and https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021773_Byetta_approv.PDF. Acceso junio 2025.
- Food and Drug Administration: BydureonBei-se (suspensión de liberaciónprolongada). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209210Orig1s000SumR.pdf and https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209210Orig1s000lbl.pdf. Acceso junio 2025.
- Food and Drug Administration: Adlyxin (lixisenatide) Injection FDA: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208471Orig1s000TOC.cfm. Acceso junio 2025.
- Food and Drug Administration (FDA) : ANDA AP-PROVAL (liraglutide) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2025/215503Orig1s000ltr.pdf. Acceso junio 2025.
- Food and Drug Administration: OZEM-PIC SUMMARY REVIEW FDA: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209637Orig1s000SumR.pdf. Acceso junio 2025.
- Food and Drug Administration: Trulicity (dulaglutide) Injection FDA: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125469Orig1s000TOC.cfm. Acceso junio 2025.
- Food and Drug Administration: TANZEUM (Albiglutide) FDA: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125431Orig1s000SumR.pdf. Acceso junio 2025.
- Food and Drug Administration: Drug Approval Package: ZEPBOUND FDA: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/217806Orig1s000TOC.cfm. and https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_en.pdf. Acceso junio 2025