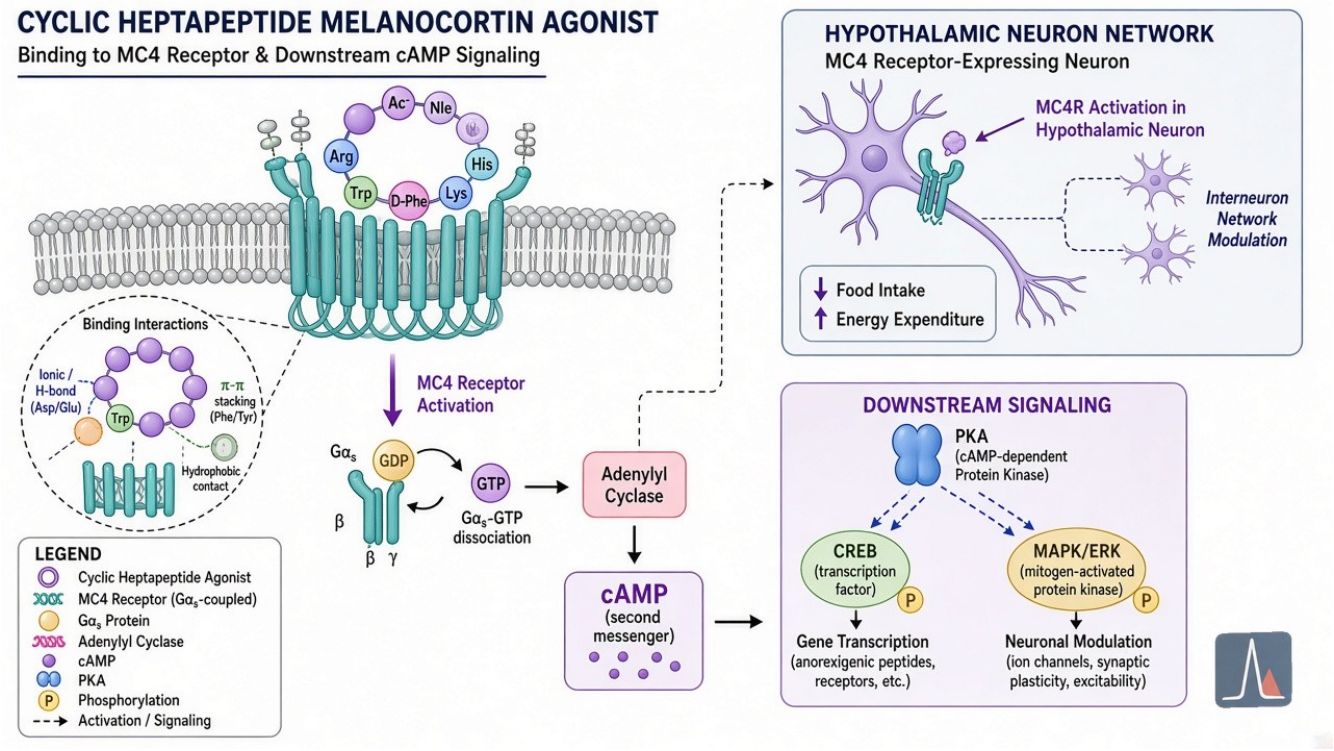
Informes publicados sobre PT-141

30 de octubre de 2026

Los informes publicados caracterizan PT-141 (bremelanotide) como un agonista sintético heptapeptídico cíclico del receptor de melanocortina, con datos preclínicos fundacionales sobre las vías centrales de la motivación sexual y dos ensayos aleatorizados de fase 3 que demuestran



Identidad química y contexto del catálogo

PT-141 es la designación de investigación de bremelanotide, un análogo heptapeptídico cíclico sintético de la hormona estimulante de los melanocitos α (α-MSH), con la secuencia Ac-Nle-cyclo[Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-OH (fórmula molecular $C_{50}H_{68}N_{14}O_{10}$). Actúa como agonista no selectivo del receptor de melanocortina, con la máxima afinidad por MC4R y MC3R en los circuitos hipotalámicos centrales, en particular el área preóptica medial (mPOA), donde modula la señalización dopaminérgica para potenciar la motivación sexual. Esto lo distingue de los agentes de acción periférica, como los inhibidores de la PDE5. El compuesto se optimizó a partir de análogos de melanocortina anteriores durante el desarrollo por Palatin Technologies y recibió la aprobación de la FDA en 2019 como Vyleesi, un autoinyector subcutáneo a demanda de 1.75 mg para el trastorno del deseo sexual hipoactivo (HSDD) adquirido y generalizado en mujeres premenopáusicas. En el catálogo de Rierink se suministra estrictamente para investigación de laboratorio. Los materiales del sitio se destinan únicamente a la investigación de laboratorio. No son medicamentos. Informar de un ensayo en seres humanos no constituye una orientación para utilizar el material de investigación de ese modo.

Descubrimiento fundacional, farmacología de receptores y estudios mecanísticos in vitro (artículos in_vitro y metodológicos,

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

1998–década de 2010)

Los primeros hallazgos se remontan a los trabajos de relación estructura-actividad sobre α-MSH y análogos de Melanotan II en la década de 1990 y principios de la década de 2000. Los ensayos in vitro de desplazamiento de radioligandos y de acumulación funcional de cAMP en líneas celulares recombinantes establecieron una potencia nanomolar en el MC4R humano (Ki □ 0.25–2.5 nM), con actividad agonista en MC3R y MC1R, pero una actividad notablemente inferior en MC2R. Estos estudios confirmaron una señalización acoplada a G_s que conduce a un aumento del cAMP intracelular sin estimulación suprarrenal significativa. Los artículos metodológicos detallaron la estabilidad por HPLC, la formulación para la administración subcutánea y la selectividad de subtipos de receptor que redujo los efectos melanogénicos no deseados respecto de los compuestos de origen. No existe una replicación in vitro independiente a gran escala más allá del trabajo asociado al patrocinador, y los datos de líneas celulares no reflejan toda la complejidad de los circuitos del SNC. !Esquema molecular de PT-141 Representación esquemática de la estructura heptapeptídica cíclica de PT-141.

Modelos animales preclínicos de la conducta sexual apetitiva y de las vías de melanocortina (artículos con animales, 2003–década de 2010)

Los estudios en roedores aportaron la base mecanística. Pfaus et al. (2004, PNAS) comunicaron que PT-141 por vía subcutánea o intracerebroventricular aumentó de forma selectiva y dependiente de la dosis las conductas de solicitud proceptiva (solicitudes, saltos, carreras y movimientos de orejas) en ratas hembra ovariectomizadas pretratadas con estrógenos, en cámaras bilevel y pacing, sin alterar los cocientes de lordosis, los intervalos de pacing, la locomoción general ni la percepción de la recompensa sexual. La infusión directa en el mPOA reprodujo el efecto; la infusión en el hipotálamo ventromedial no lo hizo. La inmunorreactividad de c-Fos y la microdiálisis mostraron la activación de circuitos hipotalámicos y mesolímbicos, con un aumento de la liberación de dopamina en el mPOA. Los modelos de rata macho y de primate no humano demostraron erecciones peneanas por vías centrales. Estos hallazgos establecieron que PT-141 modula componentes apetitivos «de tipo deseo» más que reflejos consumatorios. Las limitaciones incluyen la conducta específica de la especie, los requisitos de pretratamiento hormonal y la incertidumbre de la traducción directa a la experiencia subjetiva humana. Trabajos posteriores de confirmación en roedores reforzaron la mediación por MC4R, pero añadieron matices sobre la implicación mesolímbica. !Esquema de la vía de señalización de MC4R Esquema de la farmacología de receptores y de la señalización in vitro.

Estudios iniciales de farmacología clínica en humanos y de prueba de concepto (artículos de farmacología clínica, 2003–2010)

Los primeros trabajos en humanos se centraron en la fisiología eréctil masculina. Pequeños estudios de laboratorio (Diamond 2004, Rosen 2004) con monitorización mediante RigiScan comunicaron respuestas eréctiles dependientes de la dosis al PT-141 intranasal o subcutáneo en hombres sanos y en hombres con disfunción eréctil de leve a moderada, con un inicio de ~30 minutos y cierta actividad en no respondedores a PDE5i. Un estudio piloto paralelo en mujeres premenopáusicas con trastorno de la excitación sexual sugirió mejoras del deseo subjetivo y de

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

las medidas de respuesta genital. Los estudios farmacocinéticos caracterizaron una absorción rápida, una semivida corta que respaldaba el uso a demanda y sofocos, cefalea y náuseas transitorios frecuentes. Un ECA de 2008 en hombres con DE comunicó resultados positivos, pero posteriormente recibió una expresión de preocupación de la revista; un estudio relacionado en mujeres fue retractado. Estos informes iniciales establecieron la prueba de concepto de una actividad prosexual central, pero estaban limitados por tamaños muestrales reducidos, entornos de laboratorio en lugar de domiciliarios y preocupaciones metodológicas en publicaciones seleccionadas. No surgieron datos sólidos respecto a personas sanas ni a la mejora del rendimiento. !Esquema del ensayo de conducta en rata Esquema del modelo animal de conducta sexual apetitiva.

Ensayo aleatorizado de fase 2b de rango de dosis en mujeres premenopáusicas con disfunción sexual femenina (artículo clínico, 2016)

Un estudio de búsqueda de dosis de 12 semanas, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en ~397 mujeres premenopáusicas con HSDD, trastorno de la excitación sexual femenina o ambos, evaluó dosis subcutáneas autoadministradas (0.75, 1.25, or 1.75 mg) a demanda. Los brazos agrupados de 1.25/1.75 mg mostraron aumentos estadísticamente significativos de los episodios sexuales satisfactorios (+0.7 vs +0.2 per month, p=0.018), de la puntuación total del FSFI y reducciones del malestar según el FSDS-DAO en comparación con el placebo. Los acontecimientos adversos reprodujeron los de ensayos posteriores, con predominio de las náuseas. Este estudio respaldó la selección de la dosis de 1.75 mg para la fase 3, al tiempo que puso de relieve la relación dosis-respuesta tanto para la eficacia como para la tolerabilidad. Las limitaciones incluyeron una población diagnóstica mixta y la dependencia de instrumentos de autonotificación susceptibles al sesgo de expectativa. !Esquema del programa de ensayos clínicos Visión general del programa pivotal de desarrollo clínico.

Ensayos pivotales aleatorizados de fase 3 sobre el trastorno del deseo sexual hipoactivo (programa RECONNECT, artículos clínicos, 2019)

Dos ensayos multicéntricos idénticos de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (RECONNECT 301 and 302; Kingsberg et al., Obstet Gynecol 2019; NCT02333071, NCT02338960) incluyeron a 1,267 mujeres premenopáusicas (edad media de 39 años, predominantemente blancas, centros de EE. UU.) con HSDD generalizado adquirido. Las participantes recibieron 1.75 mg de PT-141 o placebo por vía subcutánea a demanda antes de la actividad sexual durante 24 semanas. Se cumplieron los criterios de valoración coprimarios en ambos estudios y en el análisis integrado: cambio respecto al valor basal en la puntuación del dominio de deseo del FSFI (+0.30 and +0.42 individually; +0.35 integrated, p<0.001) y reducción de la puntuación de malestar relacionado con el deseo del FSDS-DAO (−0.37, −0.29; −0.33 integrated, p 0.005).Los beneficios aparecieron hacia la semana 4. Las tasas de respuesta fueron superiores con el tratamiento activo (~58% vs ~36%). El cambio en el número de episodios sexuales satisfactorios (secundario) no alcanzó la significación de forma consistente. Los efectos fueron estadísticamente sólidos, pero de magnitud absoluta modesta en las escalas notificadas por las pacientes. !Esquema resumen de seguridad y eficacia Esquema de los

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

hallazgos integrados de seguridad y eficacia.

Perfil de seguridad integrado, extensión abierta, análisis de subgrupos e informes exploratorios (artículos agrupados, de extensión y clínicos, 2019–2026)

Los datos de seguridad agrupados del programa de desarrollo clínico (~3,500 participantes en 43 estudios) identificaron las náuseas (40% vs 1.3% placebo), los sofocos (20.3%) y la cefalea (11.3%) como los acontecimientos adversos aparecidos durante el tratamiento más frecuentes; la mayoría fueron leves o moderados, se produjeron predominantemente tras la primera dosis y disminuyeron con el uso repetido. La interrupción por acontecimientos adversos fue de ~8–10% con el fármaco frente a ~1–2% con placebo. Un estudio específico de presión arterial ambulatoria confirmó pequeños aumentos transitorios posteriores a la dosis (~3 mmHg de sistólica). La extensión abierta de 52 semanas (Simon et al., 2019; n=684 entered, 272 completed) mostró una mejoría mantenida o adicional de las puntuaciones de deseo, sin nuevas señales de seguridad. Los análisis de subgrupos (edad, BMI, testosterona basal, uso de anticonceptivos hormonales, presencia de comorbilidad de excitación) fueron en gran medida coherentes con los resultados globales. Un pequeño estudio de fase 2b abierto de 2024, BREAKOUT (n=16 completers) en nefropatía diabética de tipo 2 notificó señales de reducción del cociente proteínas/creatinina en orina y de estabilización de la eGFR cuando se añadió al tratamiento estándar, lo que sugiere posibles efectos melanocortínicos antiinflamatorios o de protección tisular más amplios; estos datos siguen siendo preliminares y no están confirmados en ensayos controlados de mayor tamaño.

Síntesis de la evidencia, reanálisis independientes, contexto regulatorio y limitaciones recurrentes (artículos de revisión, de reanálisis y regulatorios, 2019–2026)

Las revisiones de expertos y los documentos regulatorios afirman que el mecanismo preciso que traduce el agonismo de MC4R en una mejora de los síntomas de HSDD sigue sin estar completamente elucidado, pero implica de forma plausible una modulación dopaminérgica hipotalámica de las vías sexuales excitatorias. La ficha de la FDA señala que la indicación se restringe a mujeres premenopáusicas con HSDD no debida a causas médicas, psiquiátricas, relacionales o relacionadas con la medicación, con límites de dosificación (máximo una dosis por 24 horas y ocho al mes) y advertencias relativas a la elevación transitoria de la presión arterial, la hiperpigmentación con el uso repetido (efecto de MC1R) y las contraindicaciones en hipertensión no controlada o enfermedad cardiovascular conocida. Un reanálisis independiente (Spielmans et al., J Sex Res 2024) examinó los 11 resultados de eficacia preespecificados de los ensayos RECONNECT y señaló que ocho no se habían publicado por completo en los informes primarios; los efectos sobre estos oscilaron de nulos a pequeños, y los instrumentos primarios (FSFI-desire y el ítem 13 de FSDS-DAO) cuentan con evidencia publicada limitada de validez específicamente en poblaciones con HSDD. Las definiciones categóricas de respondedores aparecieron a posteriori en algunos casos. Se destacaron un elevado abandono impulsado por acontecimientos adversos y unas tasas más bajas de continuación hacia la extensión abierta entre los participantes tratados con el fármaco. Las revisiones sistemáticas reconocen la significación estadística en los criterios de valoración coprimarios, pero caracterizan el beneficio

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

clínico global como modesto, dados los habituales amplios efectos placebo en los ensayos sobre disfunción sexual femenina, la susceptibilidad de los criterios de valoración subjetivos al sesgo de expectativa y la ausencia de grandes estudios confirmatorios independientes. No existe aprobación para hombres, mujeres posmenopáusicas ni para la mejora del rendimiento en personas sanas; los datos iniciales sobre ED en varones siguen siendo limitados y metodológicamente heterogéneos. El interés reciente en los agonistas de melanocortina para afecciones inflamatorias o renales es exploratorio.

Contexto de la evidencia y limitaciones recurrentes

La bibliografía publicada sobre PT-141 como compuesto independiente ofrece una de las bases de evidencia clínica más desarrolladas entre los péptidos de investigación en el ámbito de la función sexual, sustentada en dos ensayos controlados aleatorizados de fase 3, idénticos y de gran tamaño, que respaldan la aprobación regulatoria para una indicación estrictamente definida. La coherencia preclínica en modelos conductuales de roedores y en la farmacología de receptores respalda de forma sólida un mecanismo central mediado por MC4R para la motivación sexual apetitiva. No obstante, limitaciones recurrentes matizan la interpretación: los tamaños del efecto en resultados notificados por los pacientes, validados pero subjetivos, son modestos (intervalo de la d de Cohen ~0,4); la relevancia clínica sigue siendo objeto de debate; las náuseas continúan siendo una barrera destacada de tolerabilidad; casi todos los datos pivotales proceden del programa de desarrollo del promotor; y los reanálisis independientes han planteado reservas respecto a la notificación selectiva de resultados, la validez de los criterios de valoración en la población diana y la magnitud del beneficio una vez consideradas todas las medidas preespecificadas. Los datos en varones son más débiles, y algunos informes iniciales presentan reservas metodológicas o notas de preocupación de las revistas. Ningún estudio de alta calidad aborda el uso en poblaciones sanas ni la mejora del rendimiento. Las señales exploratorias en indicaciones no sexuales, como la nefropatía diabética, requieren confirmación independiente en ensayos controlados de mayor tamaño. En conjunto, las publicaciones establecen un perfil farmacológico caracterizado y una señal de eficacia modesta en el contexto aprobado, al tiempo que subrayan las dificultades bien documentadas de desarrollar y medir tratamientos para los trastornos del deseo sexual femenino. La investigación independiente futura podría aclarar en mayor medida la relevancia traslacional, los resultados a largo plazo y la posible utilidad en otras afecciones que responden a la melanocortina.

Fuentes

• Kingsberg SA, et al. Bremelanotide for the Treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder: Two Randomized Phase 3 Trials. Obstet Gynecol. 2019;134(5):899-908. doi:10.1097/AOG.0000000000003500. PMID: 31599840. PMC6819021.
• Pfaus JG, et al. Selective facilitation of sexual solicitation in the female rat by a melanocortin receptor agonist. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(27):10201-4. doi:10.1073/pnas.0400491101. PMID: 15226502.
• Molinoff PB, et al. PT-141: a melanocortin agonist for the treatment of sexual dysfunction. Ann N Y Acad Sci. 2003;994:96-102. doi:10.1111/j.1749-6632.2003.tb03167.x. PMID: 12851303.
• Clayton AH, et al. Bremelanotide for female sexual dysfunctions in premenopausal women: a randomized, placebo-controlled dose-finding trial. Womens Health (Lond). 2016. doi:10.2217/whe-2016-0018.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

• Spielmans GI, Ellefson EM. Small Effects, Questionable Outcomes: Bremelanotide for Hypoactive Sexual Desire Disorder. J Sex Res. 2024;61(4):540-561. doi:10.1080/00224499.2023.2175192. PMID: 36809187.
• Clayton AH, et al. Safety Profile of Bremelanotide Across the Clinical Development Program. J Womens Health (Larchmt). 2022;31(2):171-182. doi:10.1089/jwh.2021.0191. PMID: 35147466.
• Revisiones adicionales, análisis agrupados y documentos regulatorios (2019–2026) procedentes de PubMed y del etiquetado de la FDA.

Fuentes

• PT-141: a melanocortin agonist for the treatment of sexual dysfunction, 2003. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb03167.x
• Selective facilitation of sexual solicitation in the female rat by a melanocortin receptor agonist, 2004. https://doi.org/10.1073/pnas.0400491101
• Bremelanotide for the Treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder: Two Randomized Phase 3 Trials, 2019. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003500
• Safety Profile of Bremelanotide Across the Clinical Development Program, 2022. https://doi.org/10.1089/jwh.2021.0191
• Small Effects, Questionable Outcomes: Bremelanotide for Hypoactive Sexual Desire Disorder, 2024. https://doi.org/10.1080/00224499.2023.2175192

Toda la información y los productos tratados se destinan exclusivamente al uso en laboratorio y en investigación. No para uso humano ni veterinario. No destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.