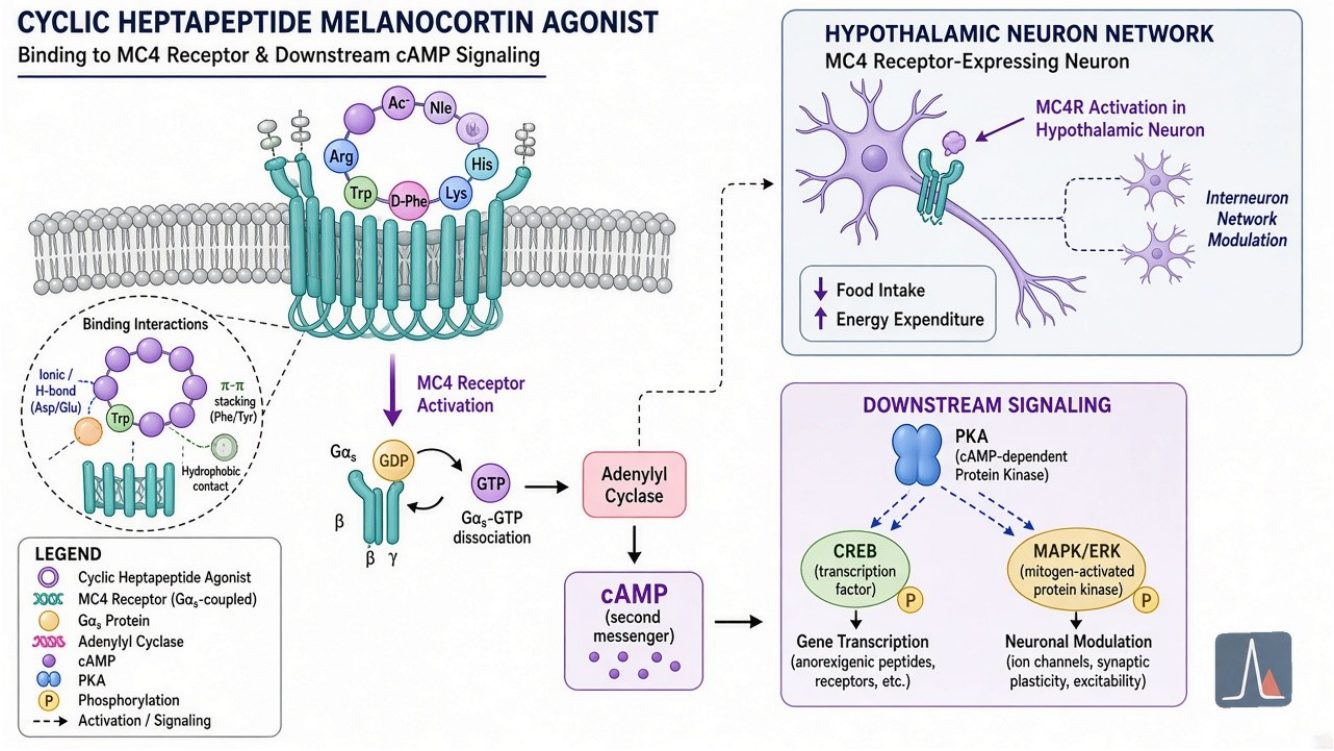
Rapporti pubblicati su PT-141

30 ottobre 2026

I rapporti pubblicati caratterizzano PT-141 (bremelanotide) come un agonista sintetico del recettore della melanocortina, eptapeptide ciclico, con dati preclinici fondamentali sulle vie centrali della motivazione sessuale e due studi randomizzati di fase 3 che dimostrano



Identità chimica e contesto del catalogo

PT-141 è la designazione di ricerca di bremelanotide, un analogo sintetico eptapeptidico ciclico dell'ormone α-melanocito-stimolante (α-MSH) con la sequenza Ac-Nle-cyclo[Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-OH (formula molecolare $C_{50}H_{68}N_{14}O_{10}$). Funge da agonista non selettivo dei recettori della melanocortina, con la massima affinità per MC4R e MC3R nei circuiti ipotalamici centrali, in particolare nell'area preottica mediale (mPOA), dove modula la segnalazione dopaminergica per aumentare la motivazione sessuale. Ciò lo distingue dagli agenti ad azione periferica quali gli inibitori della PDE5. Il composto è stato ottimizzato a partire da analoghi precedenti della melanocortina nel corso dello sviluppo da parte di Palatin Technologies e ha ricevuto l'approvazione della FDA nel 2019 come Vyleesi, un autoiniettore sottocutaneo al bisogno da 1.75 mg per il disturbo del desiderio sessuale ipoattivo (HSDD) acquisito e generalizzato nelle donne in premenopausa. Nel catalogo Rierink è fornito rigorosamente per la ricerca di laboratorio. I materiali presenti sul sito sono destinati esclusivamente alla ricerca di laboratorio. Non sono medicinali. Riportare una sperimentazione sull'uomo non costituisce una guida all'uso del materiale di ricerca in tal modo.

Scoperta fondamentale, farmacologia recettoriale e studi meccanicistici in vitro (articoli in_vitro e metodologici, 1998–2010s)

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

Le prime scoperte risalgono al lavoro di relazione struttura-attività su α-MSH e sugli analoghi di Melanotan II negli anni 1990–inizio anni 2000. Saggi in vitro di spiazzamento di radioligandi e di accumulo funzionale di cAMP in linee cellulari ricombinanti hanno stabilito una potenza nanomolare a livello di MC4R umano (Ki 0.25–2.5 nM), con attività agonista su MC3R e MC1R ma attività nettamente inferiore su MC2R. Questi studi hanno confermato una segnalazione accoppiata a G_s che determina un aumento del cAMP intracellulare senza stimolazione surrenalica significativa. Articoli metodologici hanno descritto la stabilità in HPLC, la formulazione per la somministrazione sottocutanea e la selettività per i sottotipi recettoriali che riduceva gli effetti melanogenici indesiderati rispetto ai composti di origine. Non esiste una replicazione in vitro indipendente su larga scala al di là del lavoro associato allo sponsor, e i dati su linee cellulari non colgono la piena complessità dei circuiti del SNC. !Schema molecolare di PT-141 Rappresentazione schematica della struttura eptapeptidica ciclica di PT-141.

Modelli animali preclinici del comportamento sessuale appetitivo e delle vie della melanocortina (articoli su animali, 2003–2010s)

Studi sui roditori hanno fornito la base meccanicistica. Pfaus et al. (2004, PNAS) hanno riportato che PT-141, per via sottocutanea o intracerebroventricolare, aumentava in modo selettivo e dose-dipendente i comportamenti di sollecitazione procettivi (sollecitazioni, saltelli, scatti, movimenti delle orecchie) in ratte ovariectomizzate pretrattate con estrogeni, in camere a due livelli e di pacing, senza alterare i quozienti di lordosi, gli intervalli di pacing, la locomozione generale o la percezione della ricompensa sessuale. L'infusione diretta nella mPOA ha replicato l'effetto; l'infusione nell'ipotalamo ventromediale no. L'immunoreattività per c-Fos e la microdialisi hanno mostrato l'attivazione di circuiti ipotalamici e mesolimbici, con aumento del rilascio di dopamina nella mPOA. Modelli di ratto maschio e di primati non umani hanno dimostrato erezioni peniene attraverso vie centrali. Questi risultati hanno stabilito che PT-141 modula componenti appetitive «simili al desiderio» piuttosto che riflessi consumatori. Le limitazioni comprendono il comportamento specie-specifico, la necessità di priming ormonale e l'incerta traduzione diretta all'esperienza soggettiva umana. Successivi lavori di conferma sui roditori hanno rafforzato la mediazione di MC4R, ma hanno aggiunto sfumature sul coinvolgimento mesolimbico. !Schema della via di segnalazione di MC4R Schema di farmacologia recettoriale in vitro e di segnalazione.

Farmacologia clinica umana iniziale e studi di proof-of-concept (articoli di farmacologia clinica, 2003–2010s)

I primi lavori sull'uomo si sono concentrati sulla fisiologia erettile maschile. Studi di laboratorio di piccole dimensioni (Diamond 2004, Rosen 2004) con monitoraggio RigiScan hanno riportato risposte erettili dose-dipendenti a PT-141 per via intranasale o sottocutanea in uomini sani e in uomini con disfunzione erettile da lieve a moderata, con insorgenza a ~30 minuti e una certa attività nei non responder a PDE5i. Uno studio pilota parallelo in donne in premenopausa con disturbo dell'eccitazione sessuale ha suggerito miglioramenti del desiderio soggettivo e delle misure di risposta genitale. Gli studi di farmacocinetica hanno caratterizzato un assorbimento rapido, un'emivita breve a sostegno dell'uso al bisogno e vampate, cefalea e nausea transitorie comuni. Un RCT del 2008 in uomini con ED ha riportato esiti positivi, ma ha successivamente ricevuto una expression of concern della rivista; uno studio correlato nelle donne è stato ritirato.

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

Queste prime segnalazioni hanno stabilito il proof-of-concept per un'attività pro-sessuale centrale, ma erano limitate da campioni di piccole dimensioni, da contesti di laboratorio piuttosto che domiciliari e da riserve metodologiche in pubblicazioni selezionate. Non sono emersi dati solidi per individui sani né per il miglioramento della performance. !Schema del saggio comportamentale nel ratto Schema del modello animale per il comportamento sessuale appetitivo.

Studio randomizzato di fase 2b di determinazione dell'intervallo di dose in donne in premenopausa con disfunzione sessuale femminile (articolo clinico, 2016)

Uno studio di 12 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e di ricerca della dose, condotto in ~397 donne in premenopausa con HSDD, disturbo dell'eccitazione sessuale femminile o entrambi, ha valutato dosi sottocutanee autosomministrate (0.75, 1.25 o 1.75 mg) al bisogno. I bracci aggregati 1.25/1.75 mg hanno mostrato aumenti statisticamente significativi degli eventi sessuali soddisfacenti (+0.7 vs +0.2 al mese, p=0.018), del punteggio FSFI totale e riduzioni del distress FSDS-DAO rispetto al placebo. Gli eventi avversi rispecchiavano quelli degli studi successivi, con predominanza della nausea. Questo studio ha sostenuto la selezione della dose di 1.75 mg per la fase 3, evidenziando al contempo la relazione dose-risposta sia per l'efficacia sia per la tollerabilità. Le limitazioni comprendevano una popolazione diagnostica mista e il ricorso a strumenti di autovalutazione suscettibili di bias di aspettativa. !Schema del programma di studi clinici Panoramica del programma di sviluppo clinico registrativo.

Studi registrativi randomizzati di fase 3 per il disturbo da desiderio sessuale ipoattivo (programma RECONNECT, articoli clinici, 2019)

Due studi di fase 3 identici, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo (RECONNECT 301 e 302; Kingsberg et al., Obstet Gynecol 2019; NCT02333071, NCT02338960) hanno arruolato 1.267 donne in premenopausa (età media 39 anni, prevalentemente bianche, centri USA) con HSDD generalizzato acquisito. Le partecipanti hanno ricevuto 1.75 mg di PT-141 o placebo per via sottocutanea al bisogno prima dell'attività sessuale per 24 settimane. Gli endpoint co-primari sono stati raggiunti in entrambi gli studi e nell'analisi integrata: variazione rispetto al basale del punteggio del dominio desiderio della FSFI (+0.30 e +0.42 singolarmente; +0.35 nell'analisi integrata, p<0.001) e riduzione del punteggio di distress del desiderio FSDS-DAO (−0.37, −0.29; −0.33 nell'analisi integrata, p 0.005).I benefici sono comparsi entro la settimana 4. I tassi di responder sono stati più elevati con il trattamento attivo (~58% vs ~36%). La variazione del numero di eventi sessuali soddisfacenti (endpoint secondario) non ha raggiunto la significatività in modo costante. Gli effetti erano statisticamente robusti ma di entità assoluta modesta sulle scale riportate dalle pazienti. !Schema riassuntivo di sicurezza ed efficacia Schema dei risultati integrati di sicurezza ed efficacia.

Profilo di sicurezza integrato, estensione in aperto, analisi dei sottogruppi e segnalazioni esplorative (articoli aggregati, di estensione e clinici, 2019–2026)

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

I dati di sicurezza aggregati del programma di sviluppo clinico (~3.500 partecipanti in 43 studi) hanno identificato nausea (40% vs 1.3% placebo), vampate (20.3%) e cefalea (11.3%) come eventi avversi emergenti dal trattamento più frequenti; la maggior parte era di grado lieve o moderato, si verificava prevalentemente dopo la prima dose e diminuiva con l'uso ripetuto. L'interruzione dovuta a eventi avversi è stata di ~8–10% con il farmaco rispetto a ~1–2% con placebo. Uno studio dedicato sulla pressione arteriosa ambulatoriale ha confermato piccoli aumenti transitori post-dose (~3 mmHg sistolica). L'estensione in aperto di 52 settimane (Simon et al., 2019; n=684 arruolate, 272 hanno completato) ha mostrato un miglioramento sostenuto o ulteriore dei punteggi del desiderio, senza nuovi segnali di sicurezza. Le analisi dei sottogruppi (età, BMI, testosterone basale, uso di contraccettivi ormonali, presenza di comorbilità dell'eccitazione) sono risultate in larga misura coerenti con i risultati complessivi. Un piccolo studio di fase 2b in aperto del 2024, BREAKOUT (n=16 partecipanti che hanno completato), nella nefropatia diabetica di tipo 2 ha riportato segnali di riduzione del rapporto proteine urinarie/creatinina e di stabilizzazione dell'eGFR quando aggiunto alle cure standard, suggerendo possibili effetti melanocortinici antinfiammatori o di protezione tissutale più ampi; questi dati restano preliminari e non confermati in studi controllati di maggiori dimensioni.

Sintesi delle evidenze, rianalisi indipendenti, contesto regolatorio e limitazioni ricorrenti (articoli di revisione, rianalisi e documenti regolatori, 2019–2026)

Le revisioni di esperti e i documenti regolatori affermano che il meccanismo preciso mediante il quale l'agonismo di MC4R si traduce in un miglioramento dei sintomi di HSDD resta non completamente elucidato, ma verosimilmente coinvolge la modulazione dopaminergica ipotalamica delle vie sessuali eccitatorie. L'etichetta FDA indica che l'indicazione è ristretta alle donne in premenopausa con HSDD non dovuta a cause mediche, psichiatriche, relazionali o correlate a farmaci, con limiti di dosaggio (massimo una dose ogni 24 ore e otto al mese) e avvertenze relative all'aumento transitorio della pressione arteriosa, all'iperpigmentazione con l'uso ripetuto (effetto MC1R) e alle controindicazioni in caso di ipertensione non controllata o di malattia cardiovascolare nota. La rianalisi indipendente (Spielmans et al., J Sex Res 2024) ha esaminato tutti gli 11 esiti di efficacia prespecificati degli studi RECONNECT, rilevando che otto non erano stati pubblicati integralmente nei rapporti primari; gli effetti su questi variavano da nulli a piccoli, e gli strumenti primari (FSFI-desire e FSDS-DAO item 13) dispongono di evidenze di validità pubblicate limitate specificamente nelle popolazioni con HSDD. Le definizioni categoriali di responder sono risultate post-hoc in alcuni casi. Sono stati evidenziati un elevato abbandono determinato da eventi avversi e tassi inferiori di prosecuzione nell'estensione in aperto tra i partecipanti trattati con il farmaco. Le revisioni sistematiche riconoscono la significatività statistica sugli endpoint co-primari, ma caratterizzano il beneficio clinico complessivo come modesto, in considerazione delle tipiche ampie risposte al placebo negli studi sulla disfunzione sessuale femminile, della suscettibilità degli endpoint soggettivi al bias di aspettativa e dell'assenza di ampi studi confermativi indipendenti. Non esiste alcuna approvazione per gli uomini, le donne in postmenopausa o il miglioramento della performance in individui sani; i dati precoci sull'ED maschile restano limitati e metodologicamente eterogenei. Il recente interesse per gli agonisti della melanocortina nelle condizioni infiammatorie o renali è di natura esplorativa.

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

Contesto delle evidenze e limitazioni ricorrenti

La letteratura pubblicata su PT-141 come composto a sé stante fornisce una delle basi di evidenza clinica più sviluppate tra i peptidi di ricerca nel dominio della funzione sessuale, ancorata a due ampi studi controllati randomizzati di fase 3 identici, a sostegno dell'approvazione regolatoria per un'indicazione strettamente definita. La coerenza preclinica tra i modelli comportamentali nei roditori e la farmacologia recettoriale sostiene in modo robusto un meccanismo centrale mediato da MC4R per la motivazione sessuale appetitiva. Tuttavia, limitazioni ricorrenti temperano l'interpretazione: le dimensioni dell'effetto su esiti riferiti dai pazienti, validati ma soggettivi, sono modeste (intervallo di Cohen's d ~0,4); la rilevanza clinica continua a essere oggetto di dibattito; la nausea rimane una rilevante barriera di tollerabilità; quasi tutti i dati pivotali provengono dal programma di sviluppo dello sponsor; e le rianalisi indipendenti hanno sollevato preoccupazioni in merito alla segnalazione selettiva degli esiti, alla validità degli endpoint nella popolazione target e all'entità del beneficio una volta considerate tutte le misure prespecificate. I dati negli uomini sono più deboli, e alcuni rapporti precoci presentano riserve metodologiche o note di preoccupazione delle riviste. Nessuno studio di alta qualità affronta l'uso nelle popolazioni sane o il miglioramento della performance. I segnali esplorativi in indicazioni non sessuali, quali la nefropatia diabetica, richiedono una conferma indipendente in studi controllati di maggiori dimensioni. Nel complesso, i rapporti pubblicati stabiliscono un profilo farmacologico caratterizzato e un segnale di efficacia modesto nel contesto approvato, evidenziando al contempo le sfide ben documentate dello sviluppo e della misurazione dei trattamenti per i disturbi del desiderio sessuale femminile. La futura ricerca indipendente potrebbe chiarire ulteriormente la rilevanza traslazionale, gli esiti a lungo termine e la potenziale utilità in ulteriori condizioni responsive alla melanocortina.

Fonti

- 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.
- 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.
- Ulteriori revisioni, analisi aggregate e documenti regolatori (2019–2026) da PubMed e dall'etichettatura FDA.

Fonti

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

• 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

Tutte le informazioni e i prodotti discussi sono destinati esclusivamente all’uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.