

## LÉKOVÉ FORMY S ELEKTRONICKÝM PRVKEM

GABRIELA KOUTNÁ, JAKUB VYSLOUŽIL a KATEŘINA KUBOVÁ

Ústav farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta, Masarykova Univerzita, Palackého třída 1946/1 Brno,  
Česká republika  
kubovak@pharm.muni.cz

Došlo 27.7.23, přijato 31.10.23.

Lékové formy s elektronickým prvkem je možné zařadit mezi jedny z nejmodernějších a nejnovativnějších lékových systémů posledních několika dekád. Inkorporace elektronického/digitálního prvku nabízí řadu výhod, jako např. možnost přesného načasování uvolnění léčivé látky v požadované lokaci gastrointestinálního traktu, sběr biometrických dat, či nezpochybnitelný průkaz adherence pacienta k terapii. V současné době je možné pozorovat vývoj oboru do dvou hlavních směrů. Tím prvním je využití těchto systémů ve spojení s řízeným uvolňováním při absorpčních a obecně farmakokinetických studiích nových látek. Druhým směrem je pak digitální monitoring adherence k léčbě. Tento stručný přehled pojednává krátce o historii problematiky, přináší informace o obou zmíněných odvětvích a zmiňuje zásadní zástupce obou skupin a jejich využití.

Klíčová slova: smart pills, digitální léčiva, řízené uvolňování léčiv

### Obsah

1. Úvod
2. Elektronické lékové formy s řízeným uvolňováním
  - 2.1. Kapsle Intellisite
  - 2.2. Kapsle Enterion™
  - 2.3. Kapsle s integrovaným systémem „gas producing cell“
  - 2.4. Systém IntelliCap
  - 2.5. Systémy SmartTab
3. Digitální monitoring
  - 3.1. Tableta Abilify Mycite
  - 3.2. Systém ID-Cap
4. Závěr

### 1. Úvod

Farmaceutická technologie zaznamenala v několika posledních dekádách masivní vývoj v mnoha různých oblastech, jako jsou např. perorální lékové formy s řízeným uvolňováním, mikročasticové a nanočasticové lékové formy<sup>1,2</sup> či v posledních letech také v oblasti 3D tisku<sup>3</sup>. Jednou z těchto oblastí jsou i lékové formy s elektronickým prvkem, které se dnes často označují termínem „smart pills“. Nejedná se přitom o zcela novou problematiku. První případy inkorporace elektronických prvků do lékové formy lze zaznamenat již roku 1957. V té době se objevila např. kapsle Endoradiosonde se zabudovaným rádiovým obvodem, který při zachycení změny teploty či tlaku v gastrointestinálním traktu (GIT) vysílal

rádiové vlny do externího prostředí<sup>4</sup>. Kapsle byla vytvořena za účelem sledování peristaltiky při patologických stavech, či zachycení emočních změn jako „detektor lži“. Vývoj nových typů senzorů či kamer ve spojení s obecným vývojem elektrotechniky, miniaturizace a digitalizace pak umožnil vznik různých segmentů použití. Postupem času v oblasti lékových forem s elektronickým prvkem vykristalizovaly tři základní oblasti: diagnostické kapsle, elektronické lékové formy s řízeným uvolňováním a digitální monitoring.

Diagnostické kapsle jsou diagnostická zařízení vybavená kamerami a senzory, které tvarem, velikostí a způsobem užití odpovídají pevným perorálním lékovým formám, především tobolkám. Jejich účelem je např. nabídnout alternativní metodu ke klasické lékařské endoskopii nebo poskytnout profil měřených parametrů v rámci průchodu GIT (tranzitní časy, hodnoty pH v jednotlivých kompartmentech apod.)<sup>5</sup>. Tato schopnost je velmi důležitá i z pohledu farmaceutické technologie, neboť díky těmto znalostem je možné při vývoji lékových forem přesněji nastavit parametry zkoušky disoluce tak, aby lépe odpovídaly vlastnostem GIT. Tyto systémy však nenesou léčivou látku, nemají ani úlohu placeba, a nelze je proto považovat za pravou lékovou formu.

Příspěvek se proto dále zabývá skupinou elektronických lékových forem s řízeným uvolňováním (ELFRÚ) a skupinou lékových forem pro digitální monitoring, které se používají za odlišným účelem. Kromě osvětlení problematiky obou skupin uvádíme také nejvýznamnější zástupce, mechanismus jejich funkce a použití.

## 2. Elektronické lékové formy s řízeným uvolňováním

Jedná se o skupinu lékových forem, kterou je možné zařadit do, v současné době populární, skupiny tzv. „smart drugs“ nebo také „smart drug delivery systems“. ELFRÚ se vyznačují tím, že léčivo uvolňují poté, co jsou vystaveny určitému typu stimulu. Ten může pocházet z organismu (fyzikální či chemické interakce, změna teploty nebo pH) nebo z vnějšího prostředí ve formě elektromagnetického signálu. To v praxi znamená, že je možné tímto externím signálem zahájit uvolňování léčiva v konkrétním požadovaném místě GIT nebo požadovaném čase. Tyto lékové formy nejsou používány ve standardní farmakoterapii, ale například jako nástroj ke zhodnocení míry absorpce nových molekul v různých segmentech GIT. To nabízí velký potenciál snížení finanční náročnosti vývoje lékové formy, protože díky znalosti konkrétních farmakokinetických vlastností léčiva v jednotlivých segmentech GIT je možné rychleji a efektivněji vyvinout požadovaný terapeutický systém<sup>5</sup>.

První externě řízený systém byl vytvořen v roce 1961 za účelem hodnocení absorpce salicylátu u psů. Speciálně navržená dvouvrstvá kapsle využívala pro uvolnění léčiva oscilační obvod. Vnější obal tvořený z polyethylenu v tenké vrstvě pokrýval trubici z nerezové oceli. Uvnitř kapsle se nacházela stlačená kovová pružina napojená na píst zatavená voskem na jednom z konců tobolky. Léčiva ve formě tablet, prášků či roztoků se umístila na špičku pístu<sup>6</sup>. Takto naplněný systém se uzavřel nataveným voskem. Samotné uvolnění léčiva bylo řízeno velkou indukční cívkou, do které bylo zvíře umístěno<sup>5,6</sup>. Nestacionární magnetické pole vytvořené cívkou zahřálo tobolku, čímž se roztavil vosk v kapsli, a proto se uvolnila pružina, která pístem vytlačila léčivo z kapsle ven. Teplota uvnitř tobolky dosahovala 59 °C, ke snížení teploty na fyziologickou hodnotu došlo za 2–5 minut (cit.<sup>6</sup>).

Protože zvyšování teploty tělesa umístěného uvnitř živého organismu se jeví jako problematické, pokračovaly snahy o vytváření ELFRÚ i s jinými typy iniciačních signálů. Přibližně v roce 1989 byla v Německu zkonstruována HF-kapsle se vzdáleně řízeným dodáváním léčiva pomocí radiového signálu. Jednalo se o první kapsli tohoto typu, která byla použita v klinickém hodnocení na zdravých dobrovolnících. Využívala se ke stanovení kinetiky léčiv a místa jejich absorpce. V požadovaném segmentu GIT bylo léčivo (ciprofloxacin) z kapsle uvolněno působením vnějšího vysokofrekvenčního radiového signálu (27 MHz)<sup>7</sup>. Absorpce ciprofloxacinu byla stanovována v pěti různých oblastech GIT: žaludku, dvanáctníku, kýčelníku, vzestupném a sestupném tračníku. Polyuretanová kapsle byla vybavena latexovým balónem, který představoval zásobník léčiva<sup>8</sup>. Ve druhé části kapsle byl umístěn oscilační obvod, který přijímal zmíněný externí radiový signál. Vytvořené teplo rozzhavlilo drát procházející nylonovým závitem. Roztavení nylonového závitu uvolnilo pružinu s jehlou, což vedlo k propíchnutí latexového balonu a uvolnění léčiva<sup>5</sup>. Kapsle byla v těle lokalizována fluoroskopicky<sup>8</sup>.

Výše uvedené historicky důležité systémy předznamenaly nástup nových moderních ELFRÚ, se kterými se můžeme v současnosti setkat.

### 2.1. Kapsle IntelliSite

Společnost Innovative (Spojené státy americké) vyvinula ELFRÚ ve formě kapsle IntelliSite o rozměrech 10 × 35 mm. Kapsli tvoří vnitřní a vnější obal s otvory pro uvolnění léčiva. Aby se léčivo uvolnilo, musí být otvory obou obalů v zákrytu. Působením vnějšího radiofrekvenčního signálu je vygenerováno magnetické pole, které indukuje elektrický proud. Elektrický proud vytvoří teplo, které způsobí napnutí kovových vláken. Tím dojde k otočení vnitřního obalu tak, že se otvory obou obalů vzájemně překryjí a léčivo se z lékové formy uvolní. Průchod kapsle trávicím traktem a uvolnění léčiva je monitorováno scintigrafickou zobrazovací metodou<sup>9</sup>. Využití této technologie v klinických studiích je pouze omezené, a to z důvodů mnoha technických potíží<sup>10</sup>.

### 2.2. Kapsle Enterion™

Kapsle Enterion™, navržená společností Phaeton Research (Spojené státy americké), má celkovou délku 32 mm. Rezervoár léčiva zabírá přibližně pouze 1 mm této délky. Plnění tobolky léčivem probíhá přes 9 mm otvor, který je následně uzavřen víčkem se silikonovým těsněním. Použité léčivo může být zpracováno v různých formách, např. roztok, suspenze, prášek, granulát, pelety, atd.<sup>9,11</sup>. Tobolka je vybavena oddělenou komorou obsahující radioaktivní zářič. Ten ve spojení se scintigrafickou zobrazovací metodou poskytuje informace o přesné poloze tobolky v reálném čase<sup>9</sup>.

Vnější signál řídící uvolnění léčivé látky v cílové tkáni má povahu oscilujícího magnetického pole externího generátoru. Frekvence působícího pole odpovídá nižším hodnotám MHz. Je tedy dostatečně nízká na to, aby absorpce energie tělesnými tkáněmi byla zanedbatelná, avšak v dostatečné výši na to, aby indukovala elektrický proud v cívce umístěné ve stěně tobolky. Indukovaný elektrický proud přechází k malému ohřívači, který je uzavřen a oddělen od ostatních částí kapsle. Velikost ohřívače je velmi malá, objemově méně než 1 mm<sup>3</sup>. I díky jeho malé velikosti dojde k rychlému nahromadění tepla, které se téměř okamžitě přenesou na pružinu pohánějící píst. Pružina je stlačena ve své výchozí poloze silnými polymerními vlákny. Vlákna jsou v těsné blízkosti ohřívače. Rychlým nárůstem teploty vlákna povolí a prasknou. Tím se pružina uvolní, zatlačí na píst, který protlačí léčivo stejným otvorem, kterým bylo naplněno. Pohyb pístu je zastaven na konci kapsle o těsnění, tím se zabrání průniku trávicích šťáv do systému. Část elektrické energie přicházející na píst je přeměněna na slabý rádiový signál o nízké frekvenci, který je zachycen vnějším prostředím. Jeho zachycení potvrzuje uvolnění léčiva do prostředí<sup>9,11</sup>.

Enterion™ kapsle je hojně využívána v klinických studiích pro stanovení biologické dostupnosti léčiv a pro

validaci vývojových strategií v terapii chorob CNS, např. schizofrenie, gastrointestinálních a metabolických onemocnění<sup>12</sup>.

### 2.3. Kapsle s integrovaným systémem „gas producing cell“

Vzdáleně řízená vysokofrekvenční kapsle uvolňuje léčivo ze zásobníku pomocí mechanické energie generované skrze suchý článek produkující plyn (gas producing cell)<sup>13</sup>. Napojením kladného a záporného pólu článku na elektrický oscilační obvod dojde k elektrolyze acidifikované vody<sup>14</sup> a produkci plynného vodíku, popř. kyslíku na platinových elektrodách<sup>13,15</sup>. Jako vnější iniciační signál slouží blíže nespecifikované vysokofrekvenční pole, které indikuje proud uvnitř oscilačního obvodu. Elektrická rezonance nastává, jestliže frekvence signálu generovaného z vnějšího vysílače je 24 MHz. Rychlost produkce vodíku je regulována skrze velikost odporu rezistoru uvnitř obvodu<sup>13</sup>. Vyvinutý plyn působí tlakem na píst, který odděluje zásobník s léčivem a suchý článek, a posunuje jej vpřed. Tímto mechanismem je vytlačován roztok, popř. suspenze léčiva, ze zásobníku. V rámci experimentu byla provedena disoluční studie s použitím přístroje s pádlem<sup>16</sup> za účelem ověření závislosti mezi velikostí odporu v rezistoru a rychlostí, jakou je léčivo (oxprenolol) uvolněno ze zásobníku. Při odporu 200  $\Omega$  se vyprázdnil zásobník s léčivem během 25 minut, menší odpor 100  $\Omega$  uvolnil léčivo do 15 minut. Přestože systém dokáže vzdáleně modifikovat řízené uvolňování léčiva, mají autoři za cíl inovovat současný model zavedením degradovatelných materiálů a vytvořením specifického signálu, který aktivuje pouze jednu konkrétní kapsli<sup>13</sup>.

### 2.4. Systém IntelliCap

Pro správnou formulaci lékové formy je zásadní vědět, ve které části GIT se léčivo vstřebává. Pro urychlení tohoto zjištění je možné využít systém IntelliCap (Medimetrics, Nizozemsko), který slouží k přesnému zacílení uvolnění léčiva. Systém má potenciál např. u posouzení kolonické absorpce v kombinaci s prodlouženým uvolňováním léčiva. Toto jednorázové (tj. nepočítá se sběrem a opakovaným použitím) elektronické zařízení pro perorální podání odpovídá velikosti tobolky 27 mm  $\times$  11 mm; 1,37 ml. Stejně jako tobolka se skládá ze dvou částí – těla a víčka. Každá část v tomto případě představuje samostatný systém, přičemž dochází k jejich vzájemné komunikaci. Víčko je vybaveno rezervoárem, který se plní 0,3 ml léčiva ve formě roztoku nebo suspenze. Tělo tobolky obsahuje mikropočítač, jednotku pro bezdrátový přenos dat, teplotní senzor, pH senzor poskytující data o poloze v GIT a krokový motor s vřetenem a pístem. Mikropočítač je možné naprogramovat tak, aby pomocí motoru řídil uvolňování léčiva v požadovaných intervalech. Touto kombinací je možné dosáhnout prakticky jakéhokoliv disolučního profilu. Celý systém může být řízen manuálně v reálném čase pomocí počítače<sup>17</sup>.

Studie z roku 2014 srovnávala farmakokinetické parametry diltiazem hydrochloridu ve formě vodného roztoku uvolněného ze systému IntelliCap a ze standardní lékové formy Diltiazem Mylan SR s prodlouženým uvolňováním (potahované pelety). Plazmatické profily uvedených forem vykazovaly vysokou míru podobnosti. IntelliCap proto splnil podmínky bioekvivalence a byl vyhodnocen jako vhodný nástroj pro sledování absorpce léčiv z oblasti kolonu<sup>17</sup>.

### 2.5. Systémy SmartTab

Startup SmartTab (Spojené státy americké) vyvíjí tři high-tech systémy s cíleným uvolňováním léčiva – TargetTab, InjectTab a MultiTab. Systémy využívají efektivní mechanismy, které snižují riziko vedlejších účinků a zvyšují účinnost léčby Crohnovy choroby či dalších autoimunitních onemocnění<sup>18</sup>.

TargetTab je kapsle s bezdrátovými prvky složená z blíže neurčeného polymeru s mikroprocesorem určená pro přívod léčiva do kolonu. Uvolnění léčiva z lékové formy v cílovém místě a jeho monitoring jsou řízeny radiofrekvenčním signálem. Pohyb kapsle v těle je monitorován pomocí náplasti s elektronickým zdrojem a aplikací v chytrém telefonu. Senzory uvnitř kapsle mají lékaři poskytovat data v reálném čase včetně stavu onemocnění a umožňovat tak personalizovanou terapii, typ senzorů nebo sledované parametry nejsou uvedeny<sup>18,19</sup>. Výhodou cíleného přívodu léčiva je jeho maximální absorpce a možnost použití nižší dávky, což minimalizuje nežádoucí účinky, případně toxicitu léčiva. Systém je jednorázový a po uvolnění léčiva se z těla vyloučí. V roce 2019 úspěšně proběhlo testování na zvířatech. V současné době probíhá klinické testování v humánní oblasti<sup>20</sup>.

Dalším produktem je InjectTab, který je určený k dodávání biologických léčiv a velkých molekul do místa účinku. Opět se jedná o bezdrátovou kapsli, která v tomto případě obsahuje mikro Jehlu, prostřednictvím které je léčivo aplikováno v požadovaném místě skrze stěnu trávicího traktu. Orientaci v prostoru zajišťují senzory řízené autonomním systémem. Po aplikaci se mikro Jehla zatáhne zpět do kapsle a ta se z těla vyloučí. Cílem tohoto systému je snížit frekvenci dávkování pomocí klasické injekční aplikace a s tím spojenou bolestivost a diskomfort u pacientů, kteří si injekce denně aplikují. U této lékové formy právě probíhá testování na zvířatech v terapii revmatoidní artritidy. Společnost plánuje komercializaci produktu během roku 2024 (cit.<sup>19,21</sup>).

Posledním systémem, který je stále v počátcích svého vzniku, je MultiTab, vícesložkový systém poskytující delší dobu účinku, konkrétně 7–10 dní. Na základě principu pulzního uvolňování dokážou jednotlivé složky postupně uvolňovat účinnou látku ve stanovených intervalech. Po uvolnění poslední dávky dojde k přirozenému vyloučení systému z organismu. Své využití by tento systém mohl najít např. u antibiotik, kde adherence pacientů k léčbě bývá často velmi nízká<sup>22</sup>. Princip retence lékové formy v GIT po požadovanou dobu není znám.

### 3. Digitální monitoring

Druhým způsobem využití lékových forem s elektronickým prvkem, kterým se příspěvek zabývá, je digitální monitoring terapie. Důvodů pro využití dané technologie k tomuto účelu je hned několik. Tím nejdůležitějším je možnost evidované kontroly terapie, což je využitelné u průkazu podání lékové formy v rámci klinických studií, u komplikovaných léčebných programů nebo u některých závažných diagnóz vyžadujících plnou spolupráci pacienta. Mezi další můžeme zařadit např. lepší kontrolu a zhodnocení případných nežádoucích účinků, kontrolu předávkování, lepší přehled celkové farmakoterapie při případných lékových interakcích apod.

#### 3.1. Tableta Abilify Mycite

První digitální tabletou schválenou pro humánní farmakoterapii je Abilify MyCite (Otsuka America Pharmaceutical, Inc., Spojené státy americké). FDA tabletu schválila v roce 2017 (cit.<sup>23</sup>). Abilify MyCite jsou lisované tablety s obsahem atypického antipsychotika aripiprazolu, který je určen k terapii schizofrenie, bipolární poruchy a klinických depresí. Digitální prvek představuje integrovaný senzor o velikost 1 mm, který je do tablety zapracován během lisování a jeho primární účel je právě digitální monitoring. Senzor je vyrobený z běžných kovů a minerálů vyskytujících se v potravě – měď, hořčík a křemík. Obsahuje tři funkční oblasti – integrovaný obvod sloužící jako polovodič, který je pokrytý dvěma aktivními vrstvami a izolační disk. Z jedné strany je pokryt kovovým hořčíkem a ze druhé strany chloridem měďným. K aktivaci dojde v okamžiku, kdy se dostane do kontaktu se žaludečními šťávami. Žaludeční šťávy reagují za vzniku galvanického článku (elektrody hořčík + chlorid) a vzniklý proud přenesou jedinečný signál ze senzoru do přijímače v náplasti, kterou má pacient přilepenou na levé straně hrudníku. Data jsou poskytována v téměř reálném čase. Senzor se po úplném rozpuštění tablety vyloučí z těla stolicí. Vliv přijímané potravy na vyslání signálu není prokázán<sup>23</sup>.

Kromě signálu ze senzoru náplast zaznamenává i další biometrické parametry – počet kroků, délka spánku, tep apod.<sup>24</sup>. Data uložená v úložišti náplasti jsou pomocí Bluetooth odeslána do mobilní aplikace. V aplikaci má pacient přehled o tom, kdy tabletu užil, případně může uvést důvod, pokud ji neužil. Veškerá data z aplikace může pacient sdílet se svým lékařem či jakoukoliv jinou osobou – rodinou, přáteli, uzná-li to za vhodné. Lékaři mají pak k dispozici speciální software pro vyhodnocování dat<sup>25</sup>.

S digitálním monitoringem se bohužel pojí i mnohé etické otázky na úrovni vztahu lékař/pacient spojené se ztrátou důvěry, autonomie, soukromí, ale i potenciálního zneužití/odcizení dat<sup>25</sup>. EMA v roce 2020 uveřejnila zprávu, jejímž závěrem byl negativní poměr risk/benefit a přípravek byl z evropského trhu stažen<sup>25,26</sup>. Na americkém trhu je přípravek stále dostupný. Standardní cena balení třiceti tablet se pohybuje okolo 1500 amerických dolarů.

#### 3.2. Systém ID-Cap

Druhým produktem v oblasti digitálního monitoringu je ID-Cap systém, který v roce 2009 představila společnost Etecrx (Spojené státy americké)<sup>27</sup>. Systém se skládá ze čtyř komponent – ID-kapsle, přijímacího zařízení, mobilní aplikace a klinického softwaru. ID-kapsli tvoří želatinová tobolka s požitelným senzorem – ID-Tag. Tobolka má funkci vnějšího obalu a plní se požadovaným léčivem v lékárně nebo ji lze užít v kombinaci s dalšími léčivými přípravky i prázdnu. Senzor je aktivován v okamžiku, kdy dojde k rozpuštění želatinového obalu v žaludku a kontaktu žaludečních šťáv se senzorem<sup>27</sup>.

ID-Tag senzor je tvořen integrovaným obvodem umístěným na tenkém filmu. Elektrody z hořčíku a chloridu stříbrného slouží jako baterie, která pohání ID-Tag k vytvoření signálu. Baterie se aktivuje pomocí elektrolytů přítomných v žaludeční šťávě. Následně je vygenerován radiový signál, který prostupuje skrze tělo a je zachycen pomocí čtečky. Celý proces trvá cca 30 minut. Po vyslání radiového signálu dojde k deaktivaci ID-Tag a k jeho přirozenému vyloučení z těla. Všechny složky jsou biokompatibilní a považovány za bezpečné<sup>28</sup>. Systém ID-Cap byl schválen FDA v roce 2019. Využití zatím našel především jako verifikační mechanismus v klinických studiích.

### 4. Závěr

Ačkoliv je koncept lékových forem s elektronickým prvkem starý několik desetiletí, v posledních letech je možné v literatuře zaznamenat zvýšený zájem o tuto technologii jak z pohledu vývoje, tak i z pohledu např. právních a etických otázek. Pro úspěšnou komercializaci budou muset tyto moderní lékové formy překonat spoustu technologických i terapeutických překážek. V případě elektronických lékových forem s řízeným uvolňováním pro stanovení farmakokinetických parametrů nových molekul v rámci vývoje léčivých látek je benefit technologie zcela jasný a opodstatněný. V případě elektronických lékových forem z oblasti digitálního monitoringu je tou největší překážkou otázka etiky, bez jejíhož vyřešení se daný směr bude rozvíjet pomaleji. V tomto ohledu bude zajímavé, zdali v přístupu k těmto lékovým formám převáží evropská cesta, která více zohledňuje vliv vztahu lékař/pacient, nebo se prosadí americká cesta, kde jsou tyto aspekty převáženy snahou o podporu vývoje odvětví a jeho inovaci. Limitujícím faktorem může být v budoucnu také cena jednotlivých systémů.

#### Seznam zkratk

CNS	centrální nervový systém
ELFRU	elektronické lékové formy s řízeným uvolňováním
EMA	Evropská agentura pro léčivé přípravky
FDA	Úřad pro kontrolu léčiv a potravin

GIT      gastrointestinální trakt  
 HF      high-frequency

## LITERATURA

- Dohnalová L., Dohnal V.: *Chem. Listy* 109, 444 (2015).
- Šnejdrová E., Dittrich M.: *Chem. Listy* 105, 27 (2011).
- Elbl J., Muselík J., Franc A.: *Chem. Listy* 113, 301 (2019).
- Mackay R. S., Jacobson B.: *Nature* 179, 1239 (1957).
- Cummins G.: *Adv. Drug Deliv. Rev.* 177, 113931 (2021).
- Ericksen S. P., Swintosky J. V., Serfass E. J., Lin T. H., Abrams J., Sturtevant F. M.: *J. Pharm. Sci.* 50, 151 (1961).
- Staib H. A., Beermann D., Harder S., Fuhr U., Liermann D.: *Am. J. Med.* 87, 66 (1989).
- Harder S., Fuhr U., Beermann D., Staib H. A.: *Br. J. Clin. Pharmacol.* 30, 35 (1990).
- Wilding I., Hirst P., Connor A.: *Pharm. Sci. Technol. Today* 3, 385 (2000).
- Twomey K., Marchesi J. R.: *Endoscopy* 41, 357 (2009).
- Koulaouzidis A., Iakovidis D. K., Karargyris A., Rondonotti E.: *World J. Gastroenterol.* 21, 5119 (2015).
- Thombre A. G., Shamblin S. L., Malhotra B. K., Connor A. L., Wilding I. R., Caldwell W. B.: *J. Controlled Release* 213, 10 (2015).
- Gröning R., Bensmann H.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 72, 282 (2008).
- Gröning R., Bensmann H.: *Int. J. Pharm.* 364, 9 (2008).
- Gröning R., Bensmann H., Müller R. S.: *Int. J. Pharm.* 340, 61 (2007).
- Vetřný D., Kopecká M., Vetchá M., Franc A.: *Chem. Listy* 108, 32 (2014).
- Becker D., Zhang J., Heimbach T., Penland R. C., Wanke Ch., Shimizu J., Kulmatycki K.: *Pharm. Sci. Technol. Today* 15, 1490 (2014).
- Miller D., Niichel R.: *Inflammatory Bowel Dis.* 27, S2 (2021).
- <https://blog.smarttab.co/smarttab-publishes-groundbreaking-tech-drug-delivery-findings-for-the-treatment-of-crohns-disease>, staženo 24. 7. 2023.
- <https://blog.smarttab.co/smarttab-completes-successful-pre-clinical-animal-studies.-this-is-a-significant-step-towards-fda-submission-and-approval>, staženo 24. 7. 2023.
- <https://blog.smarttab.co/smarttab-receives-confirmation-from-fda-for-pre-submission-review-in-preparation-for-preclinical-study>, staženo 24. 7. 2023.
- <https://blog.smarttab.co/multi-dose-ingestible-capsule-to-address-the-misuse-of-antibiotics>, staženo 24. 7. 2023.
- Plowman R. S., Peters-Strickland T., Savage G. M.: *Expert Opin. Drug Saf.* 17, 849 (2018).
- Hafezi H., Robertson T. L., Moon G. D., Au-Yeung K. Y., Zdeblick M. J., Savage G. M.: *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 62, 99 (2015).
- Sideri K., Cockbain J., Van Biesen W., De Hert M., Decruyenaere J., Sterckx S.: *J. Law Biosci.* 9, 1 (2022).
- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-abilify-mycite\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-abilify-mycite_en.pdf), staženo 24. 7. 2023.
- Baumgartner S. L., Buffkin Jr D. E., Rukavina E., Jones J., Weiler E., Carnes T. C.: *JMIR Human Factors* 8, e30786. (2021).
- Flores G. P., Peace B., Carnes T. C., Baumgartner S. L., Buffkin Jr D. E., Euliano N. R., Smith L. N.: *Innov. Clin. Neurosci.* 13, 12 (2016).

**G. Koutná, J. Vysloužil, and K. Kubová**  
*(Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Masaryk University, Brno, Czech Republic):*  
**Delivery Systems with an Electronic Element**

Delivery systems with an electronic element can be classified as one of the last few decades' most modern and innovative pharmaceutical systems. Incorporating an electronic/digital element offers several advantages, such as the possibility of the precise timing of the drug released in the desired location of the gastrointestinal tract, collection of biometric data, or indisputable proof of the patient's adherence to therapy. Currently, it is possible to observe the development of the field in two main directions. The first one is using these systems in conjunction with the controlled release principle in absorption and general pharmacokinetic studies of new substances. The second direction is digital monitoring of therapy adherence. This brief overview briefly mentions the field's history, brings information about the two main branches, and states the essential systems of both branches and their use.

Keywords: smart pills, digital drugs, controlled drug release



Užití tohoto díla se řídí mezinárodní licencí Creative Commons Attribution License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.cs>), která umožňuje neomezené využití, distribuci a kopírování díla pomocí jakéhokoliv média, za podmínky řádného uvedení názvu díla, autorů, zdroje a licence.