

doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2017.11.016>

УДК 519.677

**С.І. Ляшко, Д.А. Ключин,  
В.В. Оноцький, О.С. Бондар**

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка  
E-mail: dokmed5@gmail.com

## **Оптимізація цільового перенесення ліків із систем мікроголок**

*Представлено членом-кореспондентом НАН України С.І. Ляшком*

*Розглядається моделювання та оптимізація трансдермального транспорту ліків з порожнистих систем мікроголки. Вирішується одновимірною задачею вертикального перенесення розчинних препаратів через пористі середовища з точковими джерелами, що імітують отвори мікроголок. Керуючи інтенсивністю і установлюючи координати джерел, ми вирішили проблему оптимального управління для трансдермального транспорту ліків і досягли необхідної концентрації ліків в епідермісі з прийнятною точністю. Для розв'язання початково-крайових задач використовуються методи різницевої схеми і двоступеневий симетризований алгоритм.*

**Ключові слова:** *варіаційний підхід, трансдермальна дифузія, система мікроголок, моделювання, оптимізація, точкове джерело, різницева схема.*

Основним бар'єром для трансдермального проникнення ліків в організм людини є верхній шар епідерміса. Для його подолання було винайдено системи мікроголок, що забезпечують контрольоване і безболісне вивільнення ліків [1, 2]. Мікроголки можуть бути суцільними, порожнистими або розчинними. Суцільні мікроголки покриваються діючими речовинами зовні і доставляють ліки, утворюючи мікроканал, порожнисті мікроголки наповнюються речовинами, які містяться в резервуарі і вприскуються під тиском або під дією різниці градієнтів, а розчинні мікроголки утворюються з полімеру, що інкапсулює хімічний препарат і повільно вивільняє його [3]. Розчинні мікроголки — це найбільш сучасний і ефективний засіб трансдермального вводу ліків [4–7].

Розглянемо процес трансдермального перенесення ліків за допомогою системи розчинних мікроголок як початково-крайову задачу конвективної дифузії в інтерстиціальному просторі. З огляду на розмір і геометричну форму мікроголок цю задачу можна вважати одновимірною, а мікроголки доцільно інтерпретувати як точкові джерела з певною інтен-

сивністю. Керуючи інтенсивністю та задаючи координати джерел, можна розв'язати задачу оптимального керування процесом трансдермального перенесення ліків і досягти бажаного розподілу ліків в епідермісі.

Розв'язуванню початково-крайових задач дифузії ліків, що вводяться в епідерміс за допомогою систем мікроголок, присвячено досить багато задач, зокрема [9–13]. Спільною вадою цих робіт є те, що оптимізація процесу перенесення ліків здійснювалася суто емпірично — шляхом перебору скінченного набору параметрів. Застосування варіаційного підходу до розв'язування задачі оптимального керування трансдермальним переносом ліків з урахуванням конвективної дифузії і точкових джерел дозволяє отримати строго обгрунтоване значення цільової інтенсивності і забезпечити бажану концентрацію ліків у заданий момент часу.

**Конвективна дифузія ліків при трансдермальному перенесенні.** Для моделювання трансдермального перенесення ліків застосуємо модель Каллафа—Даса [11]. Відповідно до цієї моделі рух частинок діючої речовини в обмеженій області  $G = (0, T) \times [0, L_1] \times [0, L_2] \equiv (0, T) \times \Omega$  інтерстиціального простору описується другим законом Фіка.

Розглянемо модель, що описує розподіл ліків у тканині в результаті дифузії із мікроголок в точках  $x_\beta$  внаслідок ін'єктивного введення. Припустимо, що координати мікроголок відомі заздалегідь. Включимо в модель точкові джерела  $\bar{Q}(t) = (Q_1(t), Q_2(t), \dots, Q_p(t))$  і введемо спеціальне позначення  $\bar{\delta}(x) = (\delta(x - r_1), \delta(x - r_2), \dots, \delta(x - r_p))$ , що враховує точкову природу джерел. Точки  $r_\beta$  визначають розташування джерел ліків з невідомими потужностями  $Q_\beta$ . Треба визначити  $Q_\beta(t)$ ,  $\beta = \bar{1}, p$ , що мінімізують середнє квадратичне відхилення від цільової концентрації  $\varphi(x, t)$ , поклавши  $\varphi_S(x) = \bar{Q}(t)\bar{\delta}(x)$ . Отже, розв'яжемо задачу

$$Lu \equiv \frac{\partial u}{\partial t} + Au = \varphi_S - \varphi_R, \quad x \in \Omega, \quad 0 < t \leq T, \quad (1)$$

$$\left( -D \frac{\partial u}{\partial x_1} + vu \right) \Big|_{x_1=0} = 0, \quad u|_{x_1=L_1} = u_1(t), \quad (2)$$

$$u|_{x_2=0} = u_2(t), \quad u(L_2, t) = u_3(t), \quad (3)$$

$$u(x, 0) = 0, \quad (4)$$

де  $Au \equiv \text{div}(uv - D \text{grad} u)$ ;  $u(x, t)$  — концентрація розчину ліків в інтерстиціальному просторі, г/моль;  $v$  — швидкість рідини, спрямованої вздовж мікроголки, см/с;  $D$  — коефіцієнт дифузії, см<sup>2</sup>/с;  $\varphi_S(x)$  — джерело ліків, що надходять до тканини, г/моль · с;  $\varphi_R(x)$  — функція екстравакулярного зв'язування ліків за рахунок хімічних реакцій, г/моль · с.

Сформулюємо еквівалентну задачу оптимального керування, вважаючи, що оптимальне керування належить простору  $(L_2(G))^p$ .

Функціонал якості запишемо у вигляді

$$J_\alpha(\bar{Q}) = \int_0^T \int_\Omega (u(x, t) - \varphi(x, t))^2 dx dt + \alpha \|\bar{Q}\|^2, \quad (5)$$

де  $\bar{Q} = (Q_1(t), Q_2(t), \dots, Q_p(t))^T$  – вектор керування;  $\alpha > 0$  – параметр регуляризації. Оптимальне керування мінімізує функціонал (5)

$$J_\alpha(\bar{Q}^*) = \min_{\bar{Q} \in (L_2(G))^p} J_\alpha(Q). \quad (6)$$

**Теорема про існування розв’язку.** Нехай  $H$  – поповнення простору гладких функцій, що задовольняють умовам (1)–(4) за нормою

$$\|u\|_H^2 = \int_{\Omega} \left( u_t^2 + \sum_{i=1}^n u_{x_i}^2 + \sum_{i,j=1}^n u_{x_i x_j}^2 \right) dx,$$

де  $H_+$  – аналогічний простір, що містить гладкі функції, які задовольняють граничні та початкові умови спряженої задачі. Розширимо оператор  $L$  на  $H$  за неперервністю, враховуючи граничні умови. Для операторного рівняння

$$Lu = f, \quad (7)$$

де  $f = -\delta \bar{Q}$ , слухними є такі теореми [14].

**Теорема 1.** Для будь-якого елемента  $f \in (H_+)^*$  існує єдиний слабкий розв’язок задачі (7) у розумінні  $(u, L^*v)_{L_2(G)} = \langle f, v \rangle_+ \quad \forall v \in H_+, u \in L_2(G)$ .

**Теорема 2.** Нехай стан системи визначається як слабкий спряженої задачі (7) та справджуються такі умови: критерій якості  $J_\alpha : (L_2(G))^p \mapsto R^1$  є слабо напівнеперервним знизу за станом системи  $u(x, t)$  функціоналом, обмеженим знизу та строго опуклим, множина допустимих керувань  $U_\partial \subset (L_2(G))^p$  обмежена, замкнена та опукла. Тоді існує єдине оптимальне керування системою (1) – (4).

**4. Алгоритм.** Продиференціюємо функціонал (5) та отримаємо

$$J'_\alpha(\bar{Q}) = \bar{\Psi}(t) + 2\alpha\bar{Q}(t),$$

де  $\bar{\Psi}(t) = (\psi_1(r_1, t), \psi_2(r_2, t), \dots, \psi_p(r_p, t))^T$  – вектор значень розв’язку спряженої задачі у відповідних точках. Рівняння Ейлера для функціонала якості набуває такого вигляду:

$$\bar{\Psi}(t) + 2\alpha\bar{Q}(t) = 0.$$

Алгоритм розв’язання задачі точкового оптимального керування складається з трьох етапів:

1) розв’язання прямої задачі

$$\frac{\partial u^{(k)}}{\partial t} + Au^{(k)} = f^{(k)}, \quad 0 < t \leq T, \quad (8)$$

$$u^{(k)} = 0, \quad (9)$$

2) розв’язання спряженої задачі

$$-\frac{\partial \psi^{(k)}}{\partial t} + A^* \psi^{(k)} = 2(u(x, t) - \varphi(x, t)), \quad 0 < t \leq T, \quad (10)$$

$$\psi^{(k)}(T) = 0, \quad (11)$$

3) знаходження нового наближення для оптимального керування

$$\frac{\overline{Q}^{(k+1)} - \overline{Q}^{(k)}}{\tau_{k+1}} + \overline{\Psi}^{(k)} + 2\alpha \overline{Q}^{(k)} = 0, \quad k = 0, 1, \dots \quad (12)$$

**Різницева схема.** На кожній ітерації послідовно розв'язуємо прямі задачі (8), (9) для основного стану системи при фіксованих  $i = 1, 2, \dots, N$  та задачі (10), (11) для спряженого стану при  $i = N, N-1, \dots, 1$  з використанням ДС-алгоритму [15]. Розглянемо загальний випадок, коли  $\Omega = [a_1, b_1] \times [a_2, b_2] \times \dots \times [a_p, b_p] \subset R^p$  –  $p$ -мірний паралелепіпед. Область  $\Omega$  покриваємо сіткою  $\Omega_{h, \tau} = \{(x_{1, k_1}, x_{2, k_2}, \dots, x_{p, k_p}, t) \mid x_{s, k_s} = a_s + k_s h_s\}$ , де  $t = n\tau$ ,  $k_s = 0, M_s$ ,  $n = 0, N_t$ ;  $h_s = (b_s - a_s) / M_s$ ,  $s = 1, p$ ,  $\tau > 0$ , яку розбиваємо на дві підмножини:  $\Omega_{h, \tau}^{(1, n)}$  та  $\Omega_{h, \tau}^{(2, n)}$ .

До першої з них відносимо всі точки  $(x_{1, k_1}, x_{2, k_2}, \dots, x_{p, k_p}, t_n) \in \Omega_{h, \tau}$  для яких  $(k_1 + k_2 + \dots + k_p + n)$  – непарне, а до другої –  $(k_1 + k_2 + \dots + k_p + n)$  – парне. Покладемо  $k_s \pm 1 = (k_1, k_2, \dots, k_s \pm 1, \dots, k_p)$ ;  $k = (k_1, k_2, \dots, k_p)$ . У внутрішніх точках сіткової множини  $\Omega_{h, \tau}^{(1, n+1)}$  задамо сімейство різницевих схем

$$u_k^{i, n+1} = u_k^{i, n} - \tau(Cu_k^{i, n} - Du_k^{i, n}) + \tau F_k^{i, n} V_k^{i, n}, \quad (13)$$

а у внутрішніх точках множини  $\Omega_{h, \tau}^{(2, n+1)}$  –

$$u_k^{i, n+1} = u_k^{i, n} - \tau(Cu_k^{i, n+1} - Du_k^{i, n+1}) + \tau F_k^{i, n+1} V_k^{i, n+1}. \quad (14)$$

Тут  $Cu_k^{i, n} = \sum_{s=1}^p C_{s, k_s} \frac{u_{k_s+1}^{i, n} - u_{k_s-1}^{i, n}}{2h_s}$  – різницева апроксимація оператора конвективного переносу

$C$ ,  $Cu = \text{div}(vu)$ ;  $Du_k^{i, n} = \sum_{s=1}^p k_{k_s} \frac{u_{k_s+1}^{i, n} - 2u_k^{i, n} + u_{k_s-1}^{i, n}}{h_s^2}$ ,  $i = \overline{1, N}$ , – різницева апроксимація оператора

дифузійного переносу  $D$ ,  $Du = \text{div}(D \text{grad } u)$ ,

$$F_k^{i, n+1} V_k^{i, n+1} = \begin{cases} V_j(\tau n) & \text{при } i = 1 \text{ та } (x_{1, k_1}, x_{2, k_2}, \dots, x_{p, k_p}) = r_j, \\ 0, & \text{в протилежному випадку.} \end{cases}$$

Схеми доповнюються початковою умовою

$$u_k^{i, 0} = \Phi_0^{(i)}(k_1 h_1, k_2 h_2, \dots, k_p h_p), \quad k_s = \overline{0, M_s}, \quad s = \overline{1, p} \quad (15)$$

та граничними умовами

$$u_k^{i, n+1} = 0, \quad k_s = 0 \quad \text{або} \quad k_s = M_s, \quad s = \overline{1, p}. \quad (16)$$

Розв'язок задачі знаходимо послідовно при  $n = 0, 1, 2, \dots, N_t - 1$  використовуючи спочатку явне різницеве рівняння (13) в усіх точках множини  $\Omega_{h, \tau}^{(1, n+1)}$ , а потім неявне (14) в усіх точках множини  $\Omega_{h, \tau}^{(2, n+1)}$ . Розв'язком вважаємо значення, отримані на парних часових кроках.

Аналогічно для спряженого стану схеми ДС-алгоритму мають вигляд

$$\Psi_k^{i, n-1} = \Psi_k^{i, n} + \tau(C\Psi_k^{i, n} + D\Psi_k^{i, n}) + \tau Z_k^{i, n}, \quad (x_{1, k_1}, x_{2, k_2}, \dots, x_{p, k_p}, t_{n-1}) \in \Omega_{h, \tau}^{(1, n-1)}, \quad (17)$$

$$\Psi_k^{i,n-1} = \Psi_k^{i,n} + \tau(C\Psi_k^{i,n-1} + D\Psi_k^{i,n-1}) + \tau Z_k^{i,n-1}, \quad (x_{1,k_1}, x_{2,k_2}, \dots, x_{p,k_p}, t_{n-1}) \in \Omega_{h,\tau}^{(2,n-1)}, \quad (18)$$

де  $Z_k^{i,n} = 2(u_k^{i,n} - \phi^{(i)}(t_n))$ ;

$$\Psi_k^{i,T} = 0, \quad k_s = \overline{0, M_s}, \quad s = \overline{1, p}; \quad (19)$$

$$\Psi_k^{i,n-1} = 0, \quad k_s = 0 \quad \text{або} \quad k_s = M_s, \quad s = \overline{1, p}. \quad (20)$$

За цими схемами розв'язок знаходиться послідовно починаючи з  $n = N_t, N_t - 1, \dots, 1$ .

**Теорема 3.** Схеми ДС-алгоритму (13), (14) та (17), (18) для початково-крайових задач (8), (9) та (10), (11) відповідно мають порядок апроксимації  $O(\tau^2 + h_1^2 + h_2^2 + \dots + h_p^2)$ .

**Теорема 4.** Якщо функція початкового розподілу  $\phi_0^{(i)}(\xi)$  розвивається в абсолютно збіжний ряд Фур'є

$$\begin{aligned} u_k^{i,0} &= \phi_0^{(i)}(k_1 h_1, k_2 h_2, \dots, k_p h_p) = \\ &= \sum_{q=1}^p \sum_{m_q=-\infty}^{\infty} B_{m_1, m_2, \dots, m_p} \exp\left( I\pi \sum_{s=1}^p k_s h_s m_s \right), \end{aligned} \quad (21)$$

а параметри  $\tau$  та  $h_s, s = \overline{1, p}$  стали, або змінюються не частіше ніж через парне число кроків, то ДС-алгоритми (13)–(16) та (17)–(20) для початково-крайових задач (8), (9) та (10), (11) відповідно безумовно стійкі за початковими даними.

**Обчислювальний експеримент.** Тестова задача розглядається в прямокутній області  $\Omega$ ,  $L_1 = 10$  см,  $L_2 = 10$  см, з наперед заданими інтенсивностями джерел-голок з фізичними параметрами, взятими з [7, 10, 11]: 1) тривалість обчислень  $t_m = 8$  год; 2) тривалість вводу ліків  $t_d = 4$  год; 3) система мікроголок має прямокутну форму розміру 2 x 2 см, схема розташування мікроголок рівномірна: 4 x 4; 4) речовина, що вводиться під шкіру: фентаніл, коефіцієнт дифузії  $D = 9,75 \cdot 10^{-8}$  см<sup>2</sup>/добу, швидкість конвективного переносу  $v = 0$  см/с; 5) інтенсивність кожної мікроголки: 11,42 мл/год.

Для розв'язання спряженої задачі використовується чисельний розв'язок прямої задачі, отриманий на попередньому етапі з еталонними значеннями інтенсивностей мікроголок, в якості цільової концентрації  $\phi(x, t)$  знаходилися невідомі інтенсивності джерел. При цьому пряма задача має вигляд

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} \right) + \sum_{i=1}^2 Q_i(t) \delta(x - r_i^x) \delta(x - r_i^y)$$

з початковими та граничними умовами (15), (16) і параметрами з табл. 1.

Спряжена задача має вигляд

$$-\frac{\partial \xi}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 \xi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \xi}{\partial y^2} \right) + 2(u - \phi)$$

з початковими та граничними умовами (19), (20).

Параметри ДС-алгоритму:  $h_x = h_y = \frac{1}{10}$ ,  $\tau = \frac{1}{60}$ . Параметри ітераційного процесу:  $\tau_k = 0, 1$ ,  $\alpha = 0$ .

Ефективність алгоритму обумовлена усуненням необхідності розв'язання на кожному ітераційному кроці систем лінійних алгебраїчних рівнянь. Використання ДС-алгоритму значно скорочує час розв'язання задачі ідентифікації за рахунок усунення необхідності розв'язання на кожному ітераційному кроці систем лінійних алгебраїчних рівнянь. При цьому точність різницевого алгоритму збігається з точністю неявних схем, а стійкість краща ніж у явних схемах.

**Результати.** Були проведені обчислення, що склалися зі 100 ітерацій для ідентифікації 16 невідомих джерел на ПК з процесором AMD Athlon(tm) 64 X2 Dual Core Processor 4200+, частотою 2,21 ГГц, оперативною пам'яттю 3 Гбайт (час виконання 99 с). При цьому одночасно спостерігалось спадання функціоналу якості і наближення початкових функцій інтенсивності джерел до еталонних (табл. 2). Максимальне відхилення знайдених значень інтенсивностей від еталонних при цьому становило менше 2 %.

Таким чином, в роботі запропоновано та обґрунтовано використання двокрокового симетризованого різницевого алгоритму для чисельного розв'язання задачі ідентифікації ін-

Таблиця 1. Параметри джерел:  $x, y$  – координати;  $Q$  – еталонні значення інтенсивностей,  $Q^{(0)}$  – початкові наближення

$x$	$y$	$Q$	$Q^{(0)}$	$X$	$y$	$Q$	$Q^{(0)}$
30,0	30,0	11,422	5,0	31,0	30,0	11,422	5,0
30,0	30,5	11,422	5,0	31,0	30,5	11,422	5,0
30,0	31,0	11,422	5,0	31,0	31,0	11,422	5,0
30,0	31,5	11,422	5,0	31,0	31,5	11,422	5,0
30,5	30,0	11,422	5,0	31,5	30,0	11,422	5,0
30,5	30,5	11,422	5,0	31,5	30,50	11,422	5,0
30,5	31,0	11,422	5,0	31,5	31,00	11,422	5,0
30,5	31,5	11,422	5,0	31,5	31,50	11,422	5,0

Таблиця 2. Ідентифіковані джерела

$x$	$y$	$Q$	$X$	$y$	$Q$
30,0	30,0	11,229028	31,0	30,0	11,229028
30,0	30,5	11,201992	31,0	30,5	11,201992
30,0	31,0	11,229028	31,0	31,0	11,229028
30,0	31,5	11,201992	31,0	31,5	11,201992
30,5	30,0	11,229028	31,5	30,0	11,201992
30,5	30,5	11,201992	31,5	30,50	11,229028
30,5	31,0	11,229028	31,5	31,00	11,201992
30,5	31,5	11,201992	31,5	31,50	11,229028

тенсивностей точкових джерел-мікроголок з відомими координатами. Наведена методика дозволяє не тільки прогнозувати розподіл концентрації ліків, а і отримувати строго обґрунтоване значення цільової інтенсивності і забезпечити бажану концентрацію ліків у заданий момент часу.

*Роботу виконано за фінансової підтримки Міністерства освіти та науки України, тема № ДР 0116U004777 та Державного фонду фундаментальних досліджень, проект F74/24921.*

#### ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Kaushik S., Hord A.H., Denson D.D. et al. Lack of pain associated with microfabricated microneedles. *Anesth. Analg.* 2001. **92**. P. 502–504.
2. Sivamani R. K., Stoeber B., Wu G. C. et al. Clinical microneedle injection of methylnicotinate: stratum corneum penetration. *Skin Res. Tech.* 2005. **11**, № 11. P. 152–156.
3. Prausnitz M.R., Mitragotri S., Langer R. Current status and future potential of transdermal drug delivery. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2004. **3**. P. 115–124.
4. Lee J.W., Choi S.-O., Felner E.I., Prausnitz M.R. Dissolving microneedle patch for transdermal delivery of human growth hormone. *Small.* 2001. **7**. P. 531–539.
5. Sullivan S.P., Murthy N., Prausnitz M.R. Minimally invasive protein delivery with rapidly dissolving polymer microneedles. *Adv Mater.* 2008. **20**. P. 933–938.
6. Lahiji S. F., Dangol M., Jung H. A patchless dissolving microneedle delivery system enabling rapid and efficient transdermal drug delivery. *Scientific Reports.* 2015. **5**. Article number: 7914. doi: <https://doi.org/10.1038/srep07914>. Available at <http://www.nature.com/articles/srep07914>.
7. Ita K. Transdermal Delivery of Drugs with Microneedles-Potential and Challenges. *Pharmaceutics.* 2015. **7**, № 3. P. 90–105.
8. Kalia Y.N., Guy R.H. Modeling transdermal drug release. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001. **48**. P. 159–172.
9. Rim J.E., Pinsky P.M., van Osdol W.W. Finite element modeling of coupled diffusion with partitioning in transdermal drug delivery. *Ann. Biomed. Eng.* 2005. **33**. P. 1422–1438.
10. Al-Qallaf B., Das D.B., Mori D., Cui Z. Modelling transdermal delivery of high molecular weight drugs from microneedle systems. *Phil. Trans. R. Soc. A.* 2007. **365**. P. 2951–2967.
11. Al-Qallaf B., Das D.B. Optimization of square microneedle arrays for increasing drug permeability in skin. *Chem. Eng. Sci.* 2008. **63**, № 9. P. 2523–2535.
12. Powell A. Optimizing Transdermal Drug Delivery Through Diffusion Modeling. *Control Release Society Newsletter.* 2007. **24**, № 4. P. 17–19.
13. Olatunji O., Das D. B., Nassehi V. Modelling transdermal drug delivery using microneedles: Effect of geometry on drug transport behaviour. *J. Pharm. Sci.* 2012. **101**, № 1. P. 164–175.
14. Lyashko S.I. Generalized Optimal Control of Linear Systems with Distributed Parameters. Kluwer, 2002.
15. Ляшко І.І., Грищенко О.Ю., Склеповий В.М., Оноцький В.В. Економічний чисельний алгоритм для одного класу нелінійних крайових задач. *Допов. Акад. наук Укр.* 2003. № 3. С. 68–72.

Надійшло до редакції 20.06.2017

#### REFERENCES

1. Kaushik, S., Hord, A. H. & Denson, D. D. (2001). Lack of pain associated with microfabricated microneedles. *Anesth. Analg.*, 92, pp. 502-504.
2. Sivamani, R. K., Stoeber, B. & Wu, G. C. (2005). Clinical microneedle injection of methylnicotinate: stratum corneum penetration. *Skin Res. Tech.* 11, No. 11, pp. 152-156.
3. Prausnitz, M. R., Mitragotri, S. & Langer, R. (2004). Current status and future potential of transdermal drug delivery. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 3, pp. 115-124.
4. Lee, J. W., Choi, S.-O., Felner, E. I. & Prausnitz, M. R. (2001). Dissolving microneedle patch for transdermal delivery of human growth hormone. *Small.*, 7, pp. 531-539.
5. Sullivan, S. P., Murthy, N. & Prausnitz, M. R. (2008). Minimally invasive protein delivery with rapidly dissolving polymer microneedles. *Adv Mater.*, 20, pp. 933-938.

- Lahiji, S. F., Dangol, M. & Jung, H. (2015). A patchless dissolving microneedle delivery system enabling rapid and efficient transdermal drug delivery. *Scientific Reports*. 5. Article number: 7914. doi: <https://doi.org/10.1038/srep07914>. Available at <http://www.nature.com/articles/srep07914>
- Ita, K. (2015). Transdermal Delivery of Drugs with Microneedles – Potential and Challenges. *Pharmaceutics*. 7, No. 3, pp. 90-105.
- Kalia, Y. N. & Guy, R. H. (2001). Modeling transdermal drug release. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 48, pp. 159-172.
- Rim, J. E., Pinsky, P. M. & van Osdol, W. W. (2005). Finite element modeling of coupled diffusion with partitioning in transdermal drug delivery. *Ann. Biomed. Eng.*, 2005. 33, pp. 1422-1438.
- Al-Qallaf, B., Das, D. B., Mori, D. & Cui, Z. (2007). Modelling transdermal delivery of high molecular weight drugs from microneedle systems. *Phil. Trans. R. Soc. A*, 365, pp. 2951-2967.
- Al-Qallaf, B. & Das, D. B. (2008). Optimization of square microneedle arrays for increasing drug permeability in skin. *Chem. Eng. Sci.*, 63, No. 9, pp. 2523-2535.
- Powell, A. (2007). Optimizing Transdermal Drug Delivery Through Diffusion Modeling. *Control Release Society Newsletter*, 24, No. 4, pp. 17-19.
- Olatunji, O., Das, D. B. & Nassehi, V. (2012). Modelling transdermal drug delivery using microneedles: Effect of geometry on drug transport behaviour. *J. Pharm. Sci.* 101, No. 1, pp. 164-175.
- Lyashko, S.I. (2002) Generalized Optimal Control of Linear Systems with Distributed Parameters. Kluwer.
- Lyashko, I. I., Gryschenko, O. Yu., Sklepovy, V. M. & Onotskyi, V. V. (2003) Economical numerical algorithms for some class of non-linear boundary problems. *Dopov. Nac. akad. nauk Ukr.*, No. 3, pp. 68-72.

Received 20.06.2017

*С.И. Ляшко, Д.А. Ключин, В.В. Оноцкий, Е.С. Бондарь*

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко

E-mail: dokmed5@gmail.com

#### ОПТИМИЗАЦИЯ ЦЕЛЕВОГО ПЕРЕНОСА ЛЕКАРСТВ ИЗ СИСТЕМ МИКРОИГЛ

Рассматривается задача моделирования и оптимизации трансдермального транспорта лекарств из систем с растворимыми микроиглами. Решается одномерная задача вертикального переноса лекарств через пористую среду с точечными источниками, имитирующими растворимые микроиглы. Управляя интенсивностью и устанавливая координаты источников, мы решили проблему оптимального управления трансдермальным переносом лекарств и добились желаемой концентрации лекарств в эпидермисе с приемлемой точностью. Для решения краевых задач используются конечно-разностные методы и ДС-алгоритм.

**Ключевые слова:** трансдермальная диффузия, система микроигл, моделирование, оптимизация, точечный источник, разностная схема.

*S.I. Lyashko, D.A. Klyushin, V.V. Onotskyi, O.S. Bondar*

Taras Shevchenko National University of Kiev

E-mail: dokmed5@gmail.com

#### OPTIMIZATION OF TARGETED DRUG DELIVERY FROM SYSTEMS OF MICRONEEDLES

We consider the simulation and optimization problem of transdermal drug transport from systems of solvable microneedles. We solve a one-dimensional problem of vertical transport of drugs through the porous media with point sources simulating solvable microneedles. Controlling the intensity and setting coordinates of the sources, we solved the problem of optimal control over the transdermal drug transport and achieved a desired distribution of drugs in epidermis with acceptable precision. To solve the boundary-initial problems, we use finite-difference methods and two-step symmetrizable algorithm.

**Keywords:** transdermal diffusion, microneedle system, simulation, optimization, point source, difference scheme.