

**ОПТИМАЛЬНОЕ УПРАВЛЕНИЕ ПЕРЕНОСОМ ЛЕКАРСТВ  
ИЗ СИСТЕМ МИКРОИГЛ<sup>1</sup>**

**Аннотация.** Рассмотрены моделирование и оптимизация трансдермального транспорта лекарств из растворимых микроигл. Решена двумерная задача вертикального переноса растворимых препаратов через пористую среду с точечными источниками, имитирующими растворимые микроиглы. Показано, что, управляя интенсивностью и задавая координаты источников, можно решить задачу оптимального управления трансдермальным переносом лекарств и достичь необходимой концентрации в эпидермисе с приемлемой точностью. Для решения начально-краевых задач использованы конечно-разностные методы и двухшаговый симметризованный алгоритм.

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

**ВВЕДЕНИЕ**

Для преодоления внешнего слоя эпидермиса, препятствующего трансдермальному проникновению лекарств в организм, созданы системы микроигл, обеспечивающие контролируемое и безболезненное высвобождение действующих лекарственных веществ за пролонгированное время [1, 2]. Существует несколько видов микроигл: сплошные, полые и растворимые. Сплошные микроиглы покрываются действующими веществами снаружи и доставляют лекарство, образуя микроканал; полые микроиглы наполняются лекарственными веществами, которые впрыскиваются под давлением или действием разности давления; растворимые микроиглы производятся из полимера, медленно высвобождающего химический препарат [3]. Растворимые микроиглы — наиболее современное и эффективное средство трансдермального ввода лекарства [4–8].

Рассмотрим процесс трансдермального переноса лекарств с помощью системы растворимых микроигл как начально-краевую задачу конвективной диффузии в интерстициальном пространстве. Учитывая размер и геометрическую форму микроигл, данную задачу считаем двумерной, а микроиглы интерпретируем как точечные источники с определенной интенсивностью. Управляя интенсивностью и задавая координаты источников-микроигл, можно решить задачу оптимального управления процессом трансдермального переноса лекарства и достичь его целевого распределения в эпидермисе.

Решению начально-краевых задач диффузии лекарств, вводимых в эпидермис с помощью систем микроигл, посвящено много работ, в частности [9–12]. Однако они имеют один общий недостаток: оптимизация процесса переноса лекарств осуществляется в них эмпирически — путем перебора набора параметров. Применение методов оптимального управления трансдермальным переносом лекарства с учетом конвективной диффузии и точечных источников позволяет получить строго обоснованное значение целевой интенсивности и обеспечить необходимую концентрацию лекарства в заданный момент времени [13–19].

<sup>1</sup> Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Украины (тема № ДР 0116U004777) и Государственного фонда фундаментальных исследований (проект F74/24921).

### КОНВЕКТИВНАЯ ДИФФУЗИЯ ЛЕКАРСТВА ПРИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОМ ПЕРЕНОСЕ

Для моделирования трансдермального переноса лекарств применим модель Каллафа–Даса [11]. В соответствии с ней движение частиц действующего вещества в ограниченной области  $G = (0, T) \times [0, L_1] \times [0, L_2] \equiv (0, T) \times \Omega$  интерстициального пространства описывается вторым законом Фика.

Рассмотрим модель распределения лекарства в ткани в результате диффузии из микроигл в точках  $x_\beta$  вследствие инъективного введения. Допустим, что координаты отверстий микроигл известны заранее. Включим в модель точечные источники  $\bar{Q}(t) = (Q_1(t), Q_2(t), \dots, Q_p(t))$  и введем специальное обозначение  $\bar{\delta}(x) = (\delta(x - r_1), \delta(x - r_2), \dots, \delta(x - r_p))$ , учитывающее точечную природу источников. Точки  $r_\beta$  определяют расположение источников лекарства с неизвестными мощностями  $Q_\beta$ . Отдельный точечный источник интерпретируем как отдельную растворимую микроиглу. Несколько источников могут описывать поступление лекарства из нескольких растворимых микроигл. Необходимо определить мощности  $Q_\beta(t)$ ,  $\beta = \bar{1}, p$ , минимизирующие среднее квадратичное отклонение от целевой концентрации  $\varphi(x, t)$ , положив  $\varphi_S(x) = \bar{Q}(t)\bar{\delta}(x)$ . Решим задачу

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

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

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

$$u \Big|_{t=0} = 0, \quad (4)$$

где  $Au \equiv \text{div}(uv - D \text{grad } u)$ ,  $u(x, t)$  — концентрация раствора лекарства в интерстициальном пространстве, г/моль;  $v$  — скорость интерстициальной жидкости, направленной вдоль микроиглы, см/с;  $D$  — коэффициент диффузии, см<sup>2</sup>/с;  $\varphi_S(x)$  — источник лекарств, поступающих в ткань, г/моль·с;  $\varphi_R(x)$  — функция экстраваascularного связывания лекарства за счет химических реакций, г/моль·с.

Сформулируем эквивалентную задачу оптимального управления и будем считать, что оптимальное управление принадлежит пространству  $(L_2(G))^p$ .

Функционал качества запишем в виде

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

где  $\bar{Q} = (Q_1(t), Q_2(t), \dots, Q_p(t))^T$  — вектор управления,  $\alpha > 0$  — параметр регуляризации. Оптимальное управление минимизирует функционал (5):

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

### ТЕОРЕМЫ О СУЩЕСТВОВАНИИ РЕШЕНИЯ

Пусть  $H$  — пополнение пространства гладких функций, удовлетворяющих условиям (1)–(4) по норме

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

$H_+$  — аналогичное пространство гладких функций, удовлетворяющих краевым и начальным условиям сопряженной задачи. Расширим оператор  $L$  на  $H$  по непрерывности, учитывая краевые условия. Получим операторное уравнение

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

где  $f = -\delta\bar{Q}$ . Выполняются следующие результаты [14].

**Теорема 1.** Для любого элемента  $f \in (H_+)^*$  существует единственное слабое решение задачи (7) в смысле  $(u, L^*v)_{L_2(G)} = \langle f, v \rangle_+ \quad \forall v \in H_+, u \in L_2(G)$ .

**Теорема 2.** Пусть состояние системы определяется как слабое решение задачи (7) и выполняются такие условия: критерий качества  $J_\alpha: (L_2(G))^p \mapsto R^1$  — слабополунепрерывный снизу по состоянию системы  $u(x, t)$  функционал, ограниченный снизу и строго выпуклый, множество допустимых управлений  $U_\delta \subset (L_2(G))^p$  — ограниченное, замкнутое и выпуклое множество в гильбертовом пространстве  $U_\delta \subset H$ . Тогда существует единственное оптимальное управление системой (1)–(4).

#### АЛГОРИТМ

Продифференцируем функционал (5) и получим

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

где  $\bar{\Psi}(t) = (\psi_1(r_1, t), \psi_2(r_2, t), \dots, \psi_p(r_p, t))^T$  — вектор значений решения сопряженной задачи в соответствующих точках. Уравнение Эйлера для функционала качества приобретает такой вид:

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

Алгоритм решения задачи точечного оптимального управления состоит из трех этапов ( $k$  — номер итерации).

1. Решение прямой задачи

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

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

2. Решение сопряженной задачи

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

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

3. Вычисление нового приближения для оптимального управления

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

#### РАЗНОСТНАЯ СХЕМА

На каждой итерации последовательно решаем прямые задачи (8), (9) для основного состояния системы при фиксированных  $n = 1, 2, \dots, N$  и задачи (10), (11) для сопряженного состояния при  $n = N, N - 1, \dots, 1$  с использованием двухшагового симметризованного алгоритма (ДС-алгоритма) [15]. Рассмотрим общий

случай, когда  $\Omega = [a_1, b_1] \times [a_2, b_2] \times \dots \times [a_p, b_p] \subset R^p$  —  $p$ -мерный параллелепипед. Область  $\Omega$  покроем сеткой  $\Omega_{h,\tau} = \{(x_{1,k_1}, x_{2,k_2}, \dots, x_{p,k_p}, t) \mid x_{s,k_s} = a_s + k_s h_s, t = n\tau, k_s = 0, M_s, n = 0, N_t; h_s = (b_s - a_s) / M_s, s = 1, p, \tau > 0\}$ , которую разобьем на два подмножества:  $\Omega_{h,\tau}^{(1,n)}$  и  $\Omega_{h,\tau}^{(2,n)}$ . К первому подмножеству отнесем все точки  $(x_{1,k_1}, x_{2,k_2}, \dots, x_{p,k_p}, t_n) \in \Omega_{h,\tau}$ , для которых  $(k_1 + k_2 + \dots + k_p + n)$  — нечетное число, а ко второму — те точки, для которых  $(k_1 + k_2 + \dots + k_p + n)$  — четное число. Положим  $k_s \pm 1 = (k_1, k_2, \dots, k_s \pm 1, \dots, k_p)$ ;  $k = (k_1, k_2, \dots, k_p)$ . На внутренних точках сеточного множества  $\Omega_{h,\tau}^{(1,n+1)}$  зададим семейство разностных 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 на внутренних точках множества  $\Omega_{h,\tau}^{(2,n+1)}$  — разностных схем

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

Здесь  $i$  — номер итерации,  $Cu_k^{i,n} = \sum_{s=1}^p c_{s,k_s} \frac{u_{k_s+1}^{i,n} - u_{k_s-1}^{i,n}}{2h_s}$  — разностная аппроксимация оператора конвективного переноса  $C$ ,  $Cu = \text{div}(vu)$ ,  $Du_k^{i,n} = \sum_{s=1}^p k_{k_s} \times \frac{u_{k_s+1}^{i,n} - 2u_k^{i,n} + u_{k_s-1}^{i,n}}{h_s^2}$ ,  $n = \overline{1, N}$ , — разностная аппроксимация оператора диффузного переноса  $D$ ,  $Du = \text{div}(D \text{grad } u)$ ,

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

Разностные схемы дополняются начальным условием

$$u_k^{i,0} = \phi_0^{(i)}(k_1 h_1, k_2 h_2, \dots, k_p h_p), \quad k_s = \overline{0, M_s}, \quad s = \overline{1, p}, \quad (15)$$

и краевыми условиями

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

Решение задачи находим последовательно при  $n = 0, 1, 2, \dots, N_t - 1$ , используя вначале явное разностное уравнение (13) во всех точках множества  $\Omega_{h,\tau}^{(1,n+1)}$ , а затем неявное (14) во всех точках множества  $\Omega_{h,\tau}^{(2,n+1)}$ . Решением считаем значения, полученные на четных временных шагах.

Аналогично для сопряженного состояния разностные схемы ДС-алгоритма имеют вид

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

$$\psi_k^{i,n-1} = \psi_k^{i,n} + \tau(C\psi_k^{i,n-1} + D\psi_k^{i,n-1}) + \tau Z_k^{i,n-1}, \quad (18)$$

$$(x_{1,k_1}, x_{2,k_2}, \dots, x_{p,k_p}, t_{n-1}) \in \Omega_{h,\tau}^{(2,n-1)},$$

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

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

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

С использованием этих схем решение определяется последовательно, начиная с  $n = N_t, N_t - 1, \dots, 1$ .

**Теорема 3.** Схемы ДС-алгоритма (13), (14) и (17), (18) для начально-краевых задач (8), (9) и (10), (11) соответственно имеют порядок аппроксимации  $O(\tau^2 + h_1^2 + h_2^2 + \dots + h_p^2)$ .

**Доказательство.** Используя метод первого дифференциального приближения, т.е. разложение функций  $u$  и  $\psi$  в ряд Тейлора в точках  $(x_{1,k_1}, x_{2,k_2}, \dots, x_{p,k_p}, t_{2n+1})$  и  $(x_{1,k_1}, x_{2,k_2}, \dots, x_{p,k_p}, t_{2n-1})$  соответственно, получаем погрешность аппроксимации ДС-алгоритмов (13)–(16) и (17)–(20)

$$\Psi(\tau, h) = O(\tau + h_1^2 + h_2^2 + \dots + h_p^2).$$

**Теорема 4.** Если функция начального распределения  $\phi_0^{(i)}(\xi)$  раскладывается в абсолютно сходящийся ряд Фурье

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

а параметры  $\tau$  и  $h_s, s = \overline{1, p}$ , постоянные или изменяются не чаще чем через четное количество шагов, то ДС-алгоритмы (13)–(16) и (17)–(20) для начально-краевых задач (8), (9) и (10), (11) соответственно являются безусловно устойчивыми по начальным данным.

**Доказательство.** Пусть

$$u_i^{2n} = \sum_{s=1}^p \sum_{m_s=-\infty}^{\infty} B_{m_1, m_2, \dots, m_p} \zeta^n(m_1, m_2, \dots, m_p) \exp\left( I\pi \sum_{s=1}^p i_s h_s m_s \right), \quad (21)$$

где  $B_{m_1, m_2, \dots, m_p}$  — коэффициенты ряда Фурье (15),  $I = \sqrt{-1}$ . Параметры  $\zeta(m_1, m_2, \dots, m_p) = \zeta_1(m_1, m_2, \dots, m_p) \zeta_2(m_1, m_2, \dots, m_p)$  определим так, чтобы ряд (21) сходилась и его гармоники удовлетворяли соответствующим разностным уравнениям (13), (14) при  $f \equiv 0$ . Гармоники решения разностной задачи, полученные с помощью явных и неявных схем, обозначим как

$$\tilde{u}_{i,j,k}^{2n+1} = B_{m_1, m_2, \dots, m_p} \zeta_1^{2n+1}(m_1, m_2, \dots, m_p) \exp\left( I\pi \sum_{s=1}^p i_s h_s m_s \right),$$

$$\tilde{u}_i^{2n+2} = B_{m_1, m_2, \dots, m_p} \zeta_2^{2n+2}(m_1, m_2, \dots, m_p) \exp\left( I\pi \sum_{s=1}^p i_s h_s m_s \right).$$

После подстановки гармоник ряда в (13) и (14) получим

$$\zeta_2^{2n+2}(m_1, m_2, \dots, m_p) = g(m_1, m_2, \dots, m_p) \zeta_2^{2n}(m_1, m_2, \dots, m_p), \quad (22)$$

$$g(m_1, m_2, \dots, m_p) = (1-d-Ia)(1+d+Ia)^{-1}, \quad (23)$$

где  $a = \tau \sum_{s=1}^p h_s^{-1} c_s \sin(\pi h_s m_s)$ ,  $d = \tau \sum_{s=1}^p k_s h_s^{-2} (1 - \cos(\pi h_s m_s)) + b$ . Поскольку  $c_s > 0$ ,  $k_s > 0$ ,  $b > 0$ , неравенство  $|g(m_1, m_2, \dots, m_p)| \leq 1$  выполняется  $\forall m_s, s = \overline{1, p}$ . При выполнении условия теоремы  $q = \max_{m_1, \dots, m_p} |g(m_1, m_2, \dots, m_p)| = 1$ . Подстановка гармоник решения в левой части уравнений (13) и (14) превращает их в тождества  $\forall m_1, m_2, \dots, m_p = 0, \pm 1, \pm 2, \dots$ . Умножим обе части (22) на  $B_{m_1, m_2, \dots, m_p} \exp\left(I\pi \sum_{s=1}^p i_s h_s m_s\right)$ .

После суммирования результата по всем  $m_1, m_2, \dots, m_p = 0, \pm 1, \pm 2, \dots$  установим мажорантную оценку

$$\begin{aligned} |u_i^{2n}| &= \left| \sum_{s=1}^p \sum_{m_s=-\infty}^{\infty} B_{m_1, m_2, \dots, m_p} \zeta_2^{2n}(m_1, m_2, \dots, m_p) \exp\left(I\pi \sum_{s=1}^p i_s h_s m_s\right) \right| \leq \\ &\leq q^{2n} \sum_{m_1=-\infty}^{\infty} \dots \sum_{m_p=-\infty}^{\infty} |B_{m_1, m_2, \dots, m_p}|, \end{aligned} \quad (24)$$

которая подтверждает сходимость ряда (21). Таким образом, функция (21) является точным решением системы разностных уравнений (13), (14) при  $f \equiv 0$ . Воспользовавшись дискретным аналогом нормы в пространстве  $L_2(-\pi, \pi)$ , после оценивания с помощью равенства Парсеваля для решения разностной схемы получим

$$\begin{aligned} \|u^{2n}\|_{L_{2h}}^2 &= \left| \sum_{s=1}^p \sum_{m_s=-\infty}^{\infty} B_{m_1, m_2, \dots, m_p} \zeta_2^{2n}(m_1, m_2, \dots, m_p) \exp\left(I\pi \sum_{s=1}^p i_s h_s m_s\right) \right|^2 h_1 h_2 \leq \\ &\leq q^{2n} \sum_{s=1}^p \sum_{i_s=1}^{M_p} |u_{i_s}^0|^2 h_s = q^{2n} \|u^0\|_{L_{2h}}^2. \end{aligned}$$

Последнее неравенство устанавливает устойчивость алгоритма (13), (14) для однородной задачи (8), (9) по начальным данным. Аналогично доказывается устойчивость ДС-алгоритма (17)–(20) для однородной задачи (10), (11). Устойчивость ДС-алгоритма для соответствующих неоднородных задач (8), (9) и (10), (11) следует из соображений, приведенных в [15].

Теорема доказана.

#### ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТ

Прямая тестовая задача рассматривается в прямоугольной области  $\Omega$ ,  $L_1 = 10$  см,  $L_2 = 10$  см, с заведомо заданными интенсивностями источников-игл с физическими параметрами, использованными в работах [7, 10, 11]: 1) продолжительность вычислений  $t_m = 8$  ч; 2) продолжительность ввода лекарства  $t_d = 4$  ч; 3) система микроигл имеет прямоугольную форму размера  $2 \times 2$  см,

Таблица 1

Номер источника	Входные координаты источников		Номер источника	Входные координаты источников	
	$x_1$	$x_2$		$x_1$	$x_2$
1	30.0	30.0	9	31.0	30.0
2	30.0	30.5	10	31.0	30.5
3	30.0	31.0	11	31.0	31.0
4	30.0	31.5	12	31.0	31.5
5	30.5	30.0	13	31.5	30.0
6	30.5	30.5	14	31.5	30.5
7	30.5	31.0	15	31.5	31.0
8	30.5	31.5	16	31.5	31.5

схема расположения микроигл равномерная:  $4 \times 4$ ; 4) вещество, вводимое под кожу: фентанил, коэффициент диффузии  $D = 9,75 \times 10^{-8}$  см<sup>2</sup>/сут, скорость конвективного переноса  $v = 0$  см/с; 5) эталонное значение интенсивности каждой микроиглы: 11,422 мл/ч.

Входные координаты  $x_1, x_2$  источников микроигл заданы в табл. 1.

Для решения сопряженной задачи используется численное решение прямой задачи  $u$ , полученное на предшествующем этапе; целевая концентрация  $\varphi(x, t)$  соответствует эталонному значению интенсивности каждого источника. При этом прямая задача имеет вид

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 u}{\partial x_1^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial x_2^2} \right) + \sum_{i=1}^2 Q_i(t) \delta(x - r_i^{x_1}) \delta(x - r_i^{x_2})$$

с начальными и краевыми условиями (2)–(4).

Сопряженная задача имеет вид

$$-\frac{\partial \xi}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 \xi}{\partial x_1^2} + \frac{\partial^2 \xi}{\partial x_2^2} \right) + 2(u - \varphi)$$

с начальными и краевыми условиями (19), (20).

Параметры конечноразностного алгоритма (ДС-алгоритма):  $h_{x_1} = h_{x_2} = 1/10$ ,  $\tau = 1/60$ ; параметры итерационного процесса:  $\tau_k = 0,1$ ,  $\alpha = 0$ . Начальное приближение интенсивности источников:  $Q^{(0)} = 5$  мл/ч.

Эффективность алгоритма обусловлена устранением необходимости решения систем линейных алгебраических уравнений на каждом итерационном шаге. Использование ДС-алгоритма существенно сокращает время решения задачи идентификации. При этом точность разностного алгоритма совпадает с точностью неявных схем, а стойкость выше, чем в явных схемах.

В процессе эксперимента выполнено 100 итераций для идентификации 16 неизвестных источников-микроигл на компьютере с процессором AMD Athlon(tm) 64 X2 Dual Core Processor 4200+, частотой 2.21 ГГц, оперативной памятью 3 Гбайт (время выполнения — 99 с). Результаты показали высокую точность решения задачи (рис. 1), убывание функционала качества (рис. 2), хорошее приближение найденных интенсивностей источников к эталонному значению 11,422 мл/ч (табл. 2). Максимальное отклонение найденных значений интенсивности от эталонных составило меньше 2 %.

Таблица 2

Номер источника	Входные координаты источников		Эталонное значение, $Q$	Номер источника	Входные координаты источников		Эталонное значение, $Q$
	$x_1$	$x_2$			$x_1$	$x_2$	
1	30.0	30.0	11.229	9	31.0	30.0	11.229
2	30.0	30.5	11.202	10	31.0	30.5	11.202
3	30.0	31.0	11.229	11	31.0	31.0	11.229
4	30.0	31.5	11.202	12	31.0	31.5	11.202
5	30.5	30.0	11.229	13	31.5	30.0	11.202
6	30.5	30.5	11.202	14	31.5	30.5	11.229
7	30.5	31.0	11.229	15	31.5	31.0	11.202
8	30.5	31.5	11.202	16	31.5	31.5	11.229

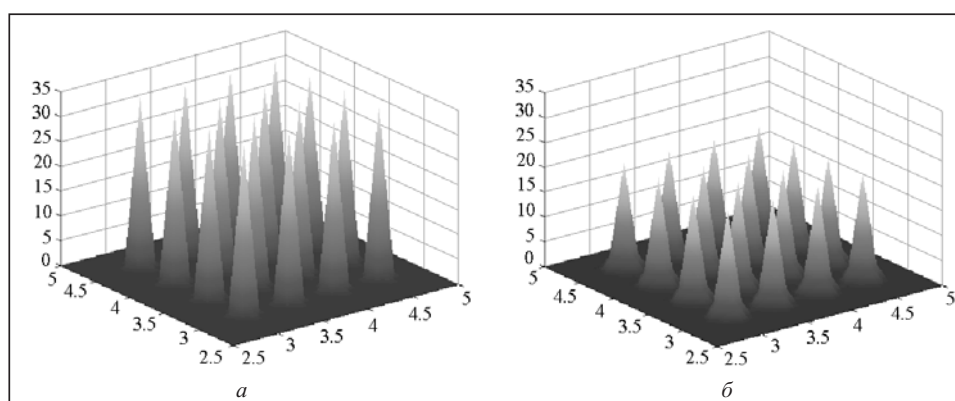


Рис. 1. Распределение концентрации раствора лекарства, полученное решением прямой задачи с эталонной интенсивностью в моменты времени:  $t = 4$  ч (а);  $t = 8$  ч (б)

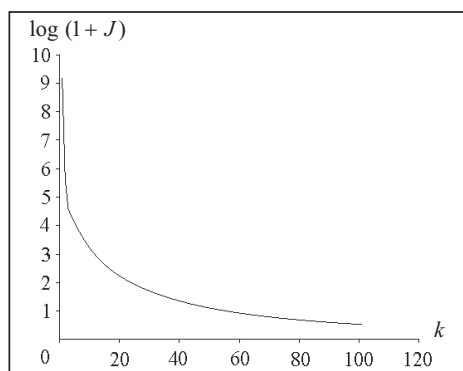


Рис. 2. График убывания функционала качества в ходе итерационного процесса

Сравнив рис. 1 и 2, отметим, что на рис. 2 показано перераспределение концентрации раствора лекарства: уменьшение максимального значения в точках источников и увеличение значения в их окрестностях.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе предложено и обосновано использование двухшагового симметризованного разностного алгоритма для численного решения задачи идентификации интенсивности точечных источников-микроигл с известными координатами. Приведенная методика позволяет прогнозировать оптимальное распределение концентрации лекарства, а также обеспечивать необходимую концентрацию в заданный момент времени.



#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kaushik S., Hord A.H., Denson D.D. et al. Lack of pain associated with microfabricated microneedles. *Anesth. Analg.* 2001. Vol. 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. Vol. 11, N 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. Vol. 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. Vol. 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. Vol. 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. Vol. 5. Article number: 7914. DOI:10.1038/srep07914. URL: <http://www.nature.com/articles/srep07914>.
7. Ita K. Transdermal delivery of drugs with microneedles — potential and challenges. *Pharmaceutics.* 2015. Vol. 7, N 3. P. 90–105.
8. Kalia Y.N., Guy R.H. Modeling transdermal drug release. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001. Vol. 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. Vol. 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. Vol. 365. P. 2951–2967.
11. Al-Qallaf B., Das D.B. Optimization of square microneedle arrays for increasing drug permeability in skin. *Chemical Engineering Science.* 2008. Vol. 63, N 9. P. 2523–2535.
12. Olatunji O., Das D.B., Nassehi V. Modelling transdermal drug delivery using microneedles: Effect of geometry on drug transport behaviour. *J. Pharm. Sci.* 2012. Vol. 101, N 1. P. 164–175.
13. Ключин Д.А., Онопчук Ю.Н., Ляшко Н.И. Математическое моделирование и оптимизация внутриопухолевого распределения лекарств. *Кибернетика и системный анализ.* 2007. № 6. С. 147–154.
14. Lyashko S.I. Generalized optimal control of linear systems with distributed parameters. Amsterdam: Kluwer Acad. Publ., 2002. 455 p.
15. Lyashko N. I., Grishchenko A. E., Onotskii V. V. A regularization algorithm for singular controls of parabolic systems. *Cybernetics and Systems Analysis.* 2006. Vol. 42, N 1. P. 75–82.
16. Lyashko S.I., Nomirovskii D.A. Generalized solutions and optimal controls in systems describing the dynamics of a viscous stratified fluid. *Differential Equations.* 2003. Vol. 39, N 1. P. 90–98.
17. Lyashko S.I., Semenov V.V. On the controllability of linear distributed systems in classes of generalized actions. *Cybernetics and Systems Analysis.* 2001. Vol. 37, N 1. P. 13–32.
18. Klyushin D.A., Lyashko S.I., Nomirovsky D.A., Petunin Yu.I., Semenov V.V. Generalized solutions of operator equations and extreme elements. New York; Dordrecht; Heidelberg; London: Springer, 2012. 200 p.
19. Lyashko S.I., Klyushin D.A., Nomirovsky D.A., Semenov V.V. Identification of age — structured contamination sources in ground water. *Optimal Control of Age — Structured Populations in Economy, Demography, and the Environment.* Boucek R. et al. (Eds.). London; New York: Routledge, 2010. 295 p.

Надійшла до редакції 30.06.2017

**С.І. Ляшко, Д.А. Ключин, В.В. Оноцький, Н.І. Ляшко**  
**ОПТИМАЛЬНЕ КЕРУВАННЯ ПЕРЕНЕСЕННЯМ ЛІКІВ ІЗ СИСТЕМ МІКРОГОЛОК**

**Анотація.** Розглянуто моделювання та оптимізацію трансдермального транспортування ліків з розчинних мікроголок. Розв'язано двовимірну задачу вертикального перенесення розчинних препаратів через пористе середовище з точковими джерелами, що імітують розчинні мікроголки. Показано, що, керуючи інтенсивністю і задаючи координати джерел, можна розв'язати задачу оптимального керування трансдермальним перенесенням ліків і досягнути необхідної концентрації в епідермісі з прийнятною точністю. Для розв'язання початково-крайових задач використано скінченнорізницьові методи і двокроковий симетризований алгоритм.

**Ключові слова:** трансдермальна дифузія, система мікроголок, моделювання, оптимізація, точкове джерело, різницьова схема.

**S.I. Lyashko, D.A. Klyushin, V.V. Onotskyi, N.I. Lyashko**  
**OPTIMAL CONTROL OF DRUG DELIVERY FROM MICRONEEDLES SYSTEMS**

**Abstract.** We consider simulation and optimal control of transdermal drug transport from systems of solvable microneedles. We solve a two-dimensional problem of vertical transport of solvable drugs through a porous medium with point sources simulating solvable microneedles. It is shown that, by controlling the intensity and specifying the coordinates of the sources, the problem of optimal control of transdermal drug transport can be solved and a desired distribution of drugs in epidermis can be achieved with acceptable accuracy. To solve initial-boundary value problems, finite-difference methods and a two-step symmetrizable algorithm are used.

**Keywords:** transdermal diffusion, microneedle system, simulation, optimization, point source, microneedle, finite-difference method.

**Ляшко Сергей Иванович,**

чл.-кор. НАН Украины, доктор физ.-мат. наук, профессор, заведующий кафедрой Киевского национального университета имени Тараса Шевченко, e-mail: lyashko.serg@gmail.com.

**Ключин Дмитрий Анатольевич,**

доктор физ.-мат. наук, профессор Киевского национального университета имени Тараса Шевченко, e-mail: dokmed5@gmail.com.

**Оноцкий Вячеслав Валерьевич,**

ассистент кафедры Киевского национального университета имени Тараса Шевченко, e-mail: vingar@ukr.net.

**Ляшко Наталья Ивановна,**

кандидат техн. наук, научный сотрудник Института кибернетики им. В.М. Глушкова НАН Украины, Киев, e-mail: lyashko.serg@gmail.com.