

УДК 519.688

MSC 65K10, 65M06

**VARIATIONAL APPROACH TO SIMULATION AND
OPTIMIZATION OF TRANSDERMAL DRUG DELIVERY
FROM MICRONEEDLE SYSTEMS**

DMITRY KLYUSHIN

Faculty of Computer Science and Cybernetics, Taras Shevchenko National University of Kyiv,
Kyiv, Ukraine, E-mail: klyushin@unicyb.kiev.ua

**ВАРІАЦІЙНИЙ ПІДХІД ДО МОДЕЛЮВАННЯ І
ОПТИМІЗАЦІЇ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПЕРЕНЕСЕННЯ
ЛІКІВ ІЗ СИСТЕМ МІКРОГОЛОК¹**

Д. А. КЛЮШИН

Факультет комп'ютерних наук та кібернетики, Київський національний університет
імені Тараса Шевченка, Київ, Україна, E-mail: klyushin@unicyb.kiev.ua

ABSTRACT. We consider the variational approach to simulation and optimization of transdermal drug transport from hollow microneedles systems. We solve a one-dimensional problem of vertical transport of solvable drugs through the porous media with point sources simulating holes of hollow microneedle. Controlling intensity and setting coordinates of the sources, we solved the problem of optimal control for 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 Lagrangian-Eulerian method.

KEYWORDS: variational approach, transdermal diffusion, microneedle system, simulation, optimization, point source, microneedle.

РЕЗЮМЕ. У роботі розглядається варіаційний підхід до моделювання та оптимізації трансдермального перенесення ліків із систем порожнистих мікроголок. Розв'язується одновимірна задача вертикального перенесення розчинних ліків крізь пористе середовище із точковим джерелом, що імітує отвір мікроголки.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: варіаційний підхід, трансдермальна дифузія, система мікроголок, моделювання, оптимізація, точкове джерело, різницева схема.

¹Роботу виконано за фінансової підтримки Міністерства освіти та науки України, тема № ДР 0116U004777.

ВСТУП

Основним бар'єром для трансдермального проникнення ліків в організм людини є верхній, роговий шар епідерміса. Для його подолання було вивчено системи мікроголок, що забезпечують контрольоване і безболісне вивільнення ліків за тривалий час [1, 2]. Мікроголочки можуть бути суцільними, порожнистими або розчинними. Суцільні мікроголочки покриваються діючими речовинами зовні і доставляють ліки, утворюючи мікроканал, порожнисті мікроголочки наповнюються речовинами, які містяться в резервуарі, і вприскуються під тиском або під дією різниці градієнтів, а розчинні мікроголочки утворюються з полімеру, що інкапсулює хімічний препарат і повільно вивільняє його [3]. Розчинні мікроголочки є найбільш сучасним і ефективним засобом 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 мікроголочки доцільно інтерпретувати як точкові джерела з певною інтенсивністю. 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 обґрунтоване значення цільової інтенсивності і забезпечити бажану концентрацію ліків у заданий момент часу.

КОНВЕКТИВНА ДИФУЗИЯ 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 $G = (0, T) \times [0, L]$ інтерстиціального простору описується другим законом Фіка.

Розглянемо модель, що описує розподіл ліків у тканині в результаті дифузії із мікроголок в точках x_β внаслідок ін'єктивного уведення. Припустимо, що координати отворів мікроголок відомі заздалегідь. Включимо в модель точкові джерела $\bar{Q}(t) = (Q_1(t), Q_2(t), \dots, Q_p(t))$ і уведемо спеціальне позначення $\bar{\delta}(x) = (\delta(x - x_1), \delta(x - x_2), \dots, \delta(x - x_p))$, що враховує точкову природу джерел. Точки x_β визначають розташування джерел ліків з невідомими потужностями Q_β . Одне точкове джерело можна інтерпретувати як кінчик окремої порожнистої мікроголки або окрему розчинну мікроголочку, а декілька джерел можуть описувати надходження ліків з отворів, просвердлених в порожнистій мікроголці. Треба визначити $Q_\beta(t)$, $\beta = \overline{1, p}$,

що мінімізують середнє квадратичне відхилення від цільової концентрації $\phi(x, t)$, поклавши $\phi_S(x) = \bar{Q}(t) \bar{\delta}(x)$. Отже, розв'яжемо задачу

$$Lu \equiv \frac{\partial u}{\partial t} + Au = \phi_S - \phi_R, \quad x \in [0, L], \quad 0 < t \leq T, \quad (1)$$

$$-D \frac{\partial u}{\partial x} + vu = 0, \quad x = 0, \quad (2)$$

$$u(L, t) = u_L(t), \quad (3)$$

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

де $Au \equiv \frac{\partial}{\partial x}(vu - D \frac{\partial u}{\partial x})$, $u(x, t)$ — концентрація розчину ліків в інтерстиціальному просторі, г/моль; v — швидкість інтерстиціальної рідини, спрямованої вздовж мікроголки, см/с; D — коефіцієнт дифузії, см²/с; $\phi_S(x)$ — джерело ліків, що надходять до тканини, г/моль·с; $\phi_R(x)$ — функція екстравакулярного зв'язування ліків за рахунок хімічних реакцій, г/моль·с.

Застосуємо для розв'язання цієї задачі варіаційний підхід і сформулюємо еквівалентну задачу оптимального керування. Будемо вважати, що оптимальне керування належить гільбертовому простору $(L_2(G))^p$, де $G = (0, T) \times [0, L]$.

Функціонал якості запишемо у вигляді

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

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)

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

ТЕОРЕМИ ПРО ІСНУВАННЯ РОЗВ'ЯЗКУ

Нехай H — поповнення простору гладких функцій, що задовольняють умовам (1)–(4) за нормою

$$\|u\|_H^2 = \int_0^L \left(u_t^2 + \sum_{i=1}^n u_{x_i}^2 + \sum_{i,j=1}^n u_{x_i x_j}^2 \right) dx,$$

H_+ — аналогічний простір, що містить гладкі функції, які задовольняють граничним та початковим умовам спряженої задачі. Розширимо оператор L на H за неперервністю, враховуючи граничні умови. Маємо таке операторне рівняння

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

де $f = -\delta \bar{Q}$. Тоді є слухними такі результати [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 розв'язок 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 в гільбертовому просторі $U_\partial \subset H$. Тоді існує єдине оптимальне керування системою (1-4).

АЛГОРИТМ

Продиференціюємо функціонал (5) та отримаємо

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

де $\bar{\Psi}(t) = (\psi_1(x_1, t), \psi_2(x_2, t), \dots, \psi_p(x_p, t))^T$ — вектор значень розв'язку оберненої 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

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

$$u^{(k)}(0) = 0.$$

2. Розв'язання спряженої задачі

$$-\frac{\partial \psi^{(k)}}{\partial t} + A^*\psi^{(k)} = 2 \int_0^L (u(x, t) - \phi(x, t))^2 dx, 0 < t \leq T,$$

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

3. Знаходження нового наближення для оптимального керування

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

Для розв'язання рівняння конвекції-дифузії застосуємо лагранжово-ейлеровий підхід. Запишемо рівняння (1) в лагранжовій формі

$$\frac{\partial u}{\partial \tau} = Au + f,$$

де $\frac{\partial}{\partial \tau}$ — субстанційна похідна

$$\frac{\partial}{\partial \tau} = \frac{\partial u}{\partial t} + v \frac{\partial}{\partial x}.$$

Рівняння траєкторій руху лагранжових координат подамо у вигляді

$$\frac{\partial \tilde{x}}{\partial \tau} = v_{\alpha}(\tilde{x}).$$

Побудуємо в області G регулярну ейлерову сітку $\bar{\omega} = \bar{\omega}_h \times \bar{\omega}_{\tau}$, де $\bar{\omega}_h$ — рівномірна різницева сітка за просторовою змінною, а $\bar{\omega}_{\tau}$ — рівномірна різницева сітка за часом. На кожному часовому інтервалі побудуємо лагранжову сітку $\bar{\omega}_{h,\tau}$, яка узгоджується з регулярною ейлеровою сіткою так, щоб у момент часу $t = t_n$ їх вузли збігалися. Лінії лагранжової сітки утворюються траєкторіями руху лагранжових координат

$$\tilde{x}(t) = x - vt, \tau = t_n - t, t \in [t_{n-1}, t_n].$$

Субстанціональну похідну апроксимуємо на локальній лагранжовій сітці, а оператор дифузії — на регулярній ейлеровій сітці. Неявна різницева схема для задачі (1)–(4) має вигляд

$$\frac{U_i^n - I(U^{n-1}, \tilde{x})}{\tau} = \Lambda U^n + FW,$$

$$U(x, 0) = 0,$$

де Λ — різницевий оператор, що апроксимує оператор дифузії на регулярній ейлеровій сітці із урахуванням крайових умов, $I(U^{n-1}, \tilde{x})$ — значення інтерполяційного полінома, побудованого за станом U^{n-1} в момент t_{n-1} в точці \tilde{x} , яка в момент t_n приходить у вузол сітки \tilde{x} . Якщо лагранжева траєкторія виходить на межу області $[0, L]$, значення стану системи у відстеженій точці визначається з крайових умов (3).

У результаті отримуємо систему лінійних рівнянь, яка розв'язується за допомогою методу немонотонної прогонки.

5. РЕЗУЛЬТАТИ

Для моделювання було обрано процес дифузії ліків з порожнистої мікроголки. Для контролю концентрації використовувалася одна або дві точки вивільнення ліків через отвори мікроголки. Потужності джерел вважалися однаковими. Цільова концентрація задавалася 1 г/моль*с . Параметри області: $L=1$ см. Коефіцієнт дифузії дорівнював $D=7 \times 10^{-11} \text{ см}^2/\text{с}$. Параметри різницевої схеми: $h = 0,01$ см, $\tau = 0,01$, $T = 0,99$ с. Швидкість конвекції в інтерстиціальному просторі: $v = 0,001$ см/с. На Рис. 1 наведено графік розподілу концентрації ліків через 1 с. На Рис. 2 показано графік уточнення інтенсивності точкового джерела з часом. У другому експерименті розглядалися два точкових джерела за умов, наведених вище. Результати, наведені на Рис. 1–4, свідчать про швидку збіжність алгоритму ідентифікації і високу точність обчислення розподілу концентрації ліків.

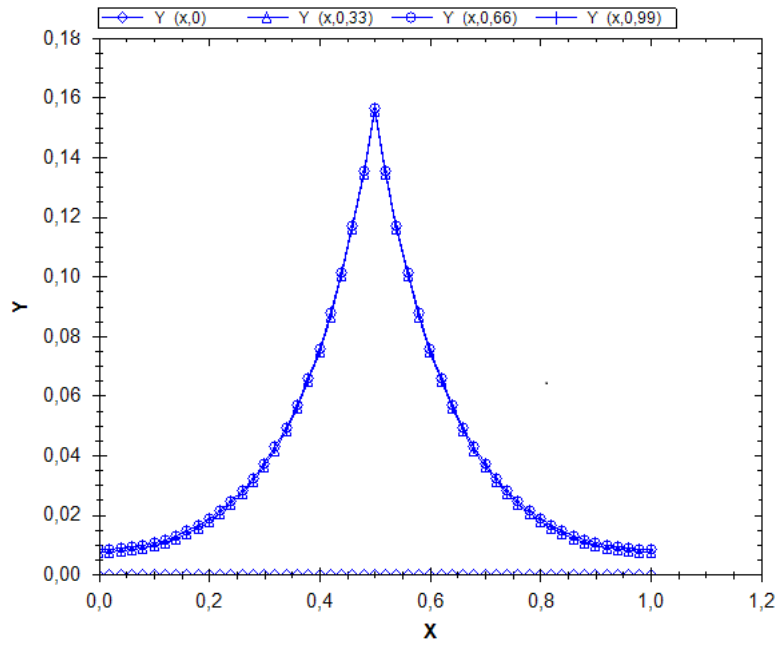


Рис 1. Розподіл концентрації через 0, 0,33, 0,66 та 0,99 с (одне джерело)

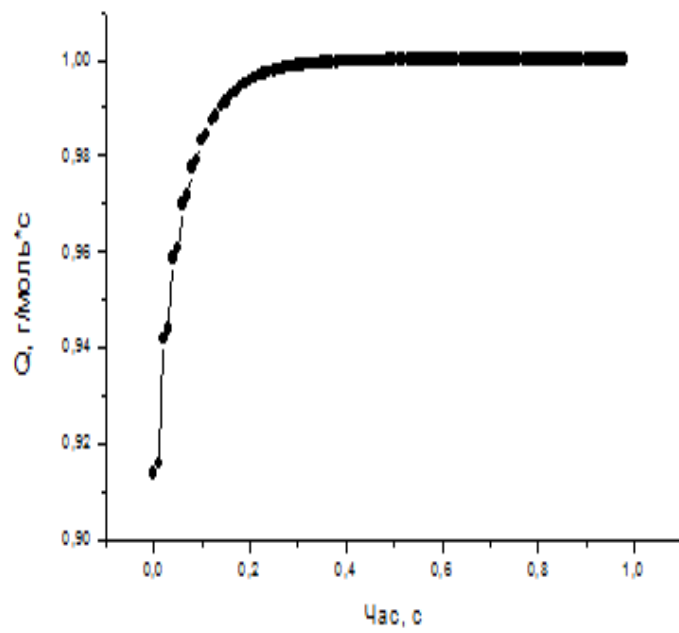


Рис 2. Наближення інтенсивності одного джерела

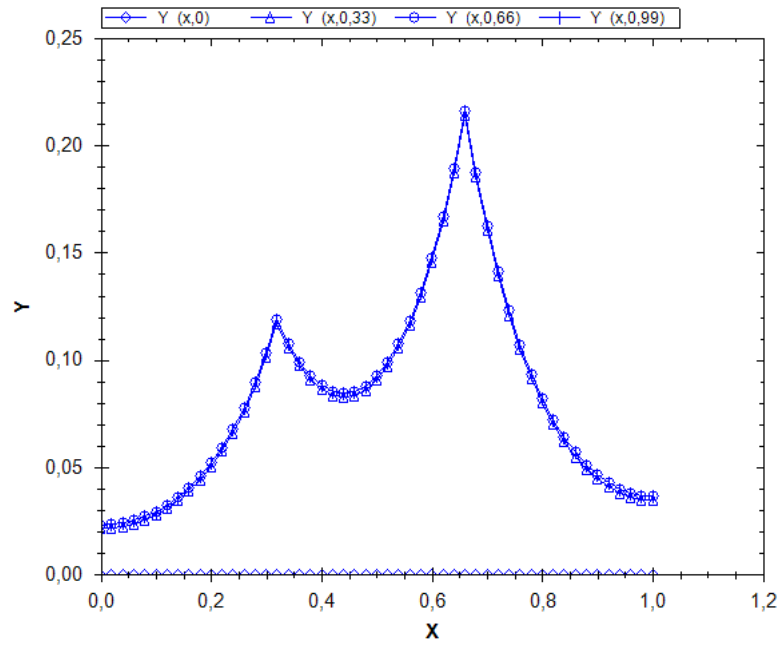


Рис 3. Розподіл концентрації через 0, 0,33, 0,66 та 0,99 с (два джерела)

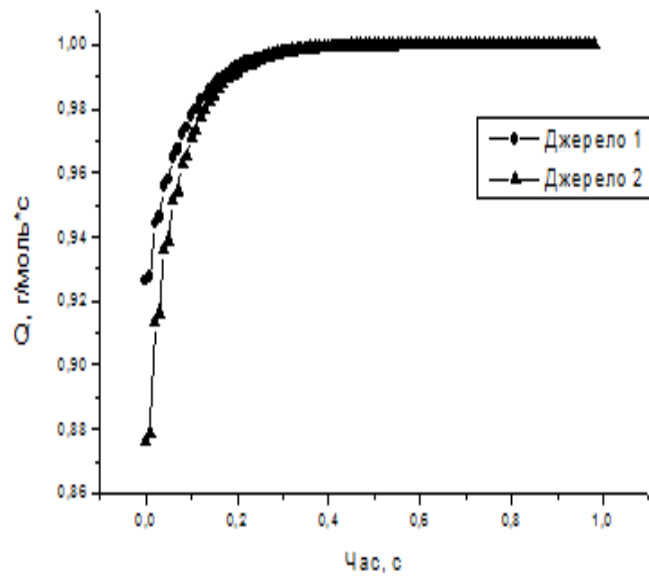


Рис 4. Наближення інтенсивності двох джерел

ВИСНОВКИ

Доведено існування і єдиність розв'язку моделі трансдермального перенесення ліків із точкових джерел на основі моделі Каллафа-Даса. Обчислювальні експерименти довели ефективність варіаційного методу ідентифікації потужності точкових джерел ліків (отворів мікроголок), що дозволяє отримати бажану концентрацію діючої речовини в тканині.

ЛІТЕРАТУРА

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, №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. — 5. — Article number: 7914. — doi: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. — Vol. 7, №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, №9. — P. 2523–2535.
12. Powell A. Optimizing Transdermal Drug Delivery Through Diffusion Modeling // *Control Release Society Newsletter.* — 2007. — Vol. 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. — Vol. 101, №1. — P. 164–175.
14. Ляшко С. И. Обобщенное управление линейными системами . — К.: Наукова думка, 1998. — 472 с. — ISBN 966-00-0478-8.

Надійшла 21.11.2016