$$S_{3,8}^2 = 0.01668, \quad S_{3,9}^2 = 0.01606.$$

Таким чином, $S_4^2 = S_{3,4}^2 = 0.01427$; гіпотезу H приймаємо.

Висновки. На прикладах можна побачити, що відхилення гіпотези H майже завжди буде відбуватися на кроці 3, тобто знаходити оцінку МНК невідомих параметрів та залишкову суму квадратів нелінійної моделі (1) немає потреби. Для прийняття гіпотези H треба знаходить S_4^2. Бажано довести, що отримана на кроці 3 $S_{3,k}^2$, що відповідає M_2, буде збігатися з S_4^2. Тоді кроків 4, 5 не треба робити ні в якому разі.

Список використаних джерел:

1. Дрейпер Н., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ. М.: Финансы и статистика, 1986. 366 с.
2. Завьялов Ю. С., Квасов Б. И., Мирошниченко В.Л. Методы сплайн-функций. М.: Наука, 1980. 352 с.
3. Себер Дж. Линейный регрессионный анализ. М.: Мир, 1980. 456 с.
4. Демиденко Е. З. Линейная и нелинейная регрессии. М.: Финансы и статистика, 1986. 304 с.
5. Савкіна М. Ю. Алгоритм перевірки на коректність моделі двофазної нелінійної регресії. Вісник Київського університету. 2015. № 3. С. 115–120.

The algorithm of checking for correctness of two-phase regression model with unknown switch point is constructed in the case when it is necessary to do a choice between such model and linear. The algorithm is based on the general principles of statistical hypothesis testing in regression analysis.

Key words: *least square method, regression model, switch point.*

Одержано 24.02.2017

УДК 517.9

Г. В. Сандраков, д-р фіз.-мат. наук, с. н. с.

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ

ОПТИМІЗАЦІЯ ПАРАМЕТРІВ МАСИВІВ МІКРОГОЛОК

Оптимізація параметрів пружної взаємодії масивів мікроголок з поверхнею розглянута як задача наближення розв'язків проблем мінімізації для інтегральних функціоналів.

Ключові слова: *оптимізація параметрів, масиви мікроголок, проблеми мінімізації, інтегральні функціонали.*

Вступ. Масиви мікроголок для ін'єкцій ліків все частіше використовуються в сучасній медицині при лікуванні різних захворювань. Такі масиви формуються досить великою кількістю мікроголок, закріплених на плоскій основі, і використовуються, наприклад, при ін'єкціях вакцин, протеїнів і інсуліну. При виготовленні таких масивів, мікроголки закріплюються на основі зазвичай періодичним чином, що спрощує технологічну складність їх виробництва. Типовий масив мікроголок для ін'єкційного введення ліків є наведеним на рис. 1 із роботи [1]. Досить докладна бібліографія про дослідження різних аспектів і методів застосування та виробництва таких масивів на практиці, що містить сотні найменувань, наведена в [1–5]. Однак, проблема оптимізації параметрів пружної взаємодії таких масивів з поверхнею зовсім не розглядалась. Така проблема буде сформульована та частково досліджена у цій роботі.

Постановка задачі. Визначимо квадрат $K=[-l,l]^2$ на площині зі сторонами довжини $2l$ см. Задавши парне додатне ціле N, розіб'ємо квадрат K на N^2 менших квадратів k_{ij}^{ε} при $i,j=1,...,N$ зі сторонами довжини $\varepsilon=(2l/N)$ см. та виділимо в кожному із таких квадратів однакові множини $b_{ij}^{\varepsilon}\subset k_{ij}^{\varepsilon}$ для $i,j=1,...,N,$ наприклад, круги однакового радіуса r_{ε}, розташовані в центрі кожного квадрата k_{ij}^{ε}. Або, еквівалентно, позначимо $k_0^{\varepsilon}=[0,\varepsilon]^2$ комірку періодичності та виділимо в k_0^{ε} множину $b_0^{\varepsilon}\subset k_0^{\varepsilon}$, наприклад, круг радіуса r_{ε} із центром у центрі комірки періодичності k_0^{ε}. Тоді b_{ij}^{ε} та k_{ij}^{ε} визначаються як ε-періодичні трансляції множин b_0^{ε} та k_0^{ε}, здійснювані в межах квадрата K.

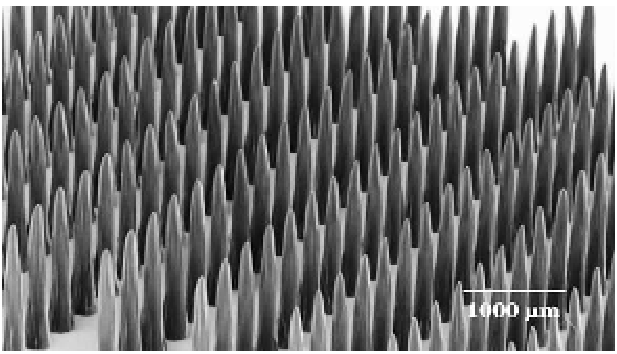

Рис. 1. *Приклад масиву мікроголок*

Розглянемо також квадрат $I=[-0.5l,0.5l]^2$ зі сторонами довжини l см. та задавши додатне число a визначимо функцію

$$\psi_\varepsilon^a = a \text{ для } x \in I \bigcap \left(\bigcup_{ij} b_{ij}^\varepsilon \right)$$

і $\psi_\varepsilon^a = 0$ у іншому випадку. Графік функції ψ_ε^a визначає найпростішу модель ε-періодичного масиву мікроголок над квадратом I з циліндричними голками довжини a, основи яких визначає множина b_0^ε, що показана на рис. 2.

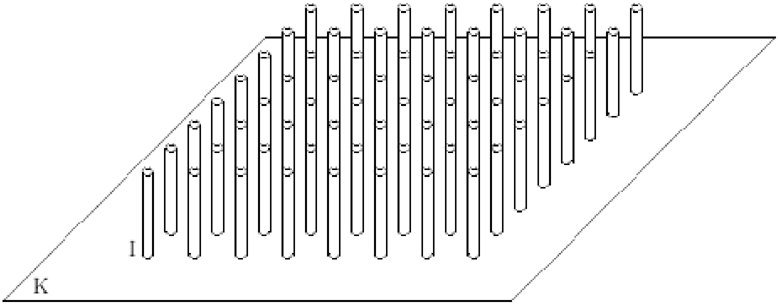

Рис. 2. *Модель масиву циліндричних мікроголок*

При досить великому N цей графік також цілком ілюструється рис. 1 з тією лише різницею, що голки на цьому рисунку представлені дуже витягнутими конусами, а не циліндрами, як на рис. 2. Наприклад, при $N = 100$ циліндричні голки в розглянутій моделі масиву є досить тонкими, оскільки $\varepsilon = 0.2l$ мм., що значно менше радіуса звичайної голки, що використовується для ін'єкцій при $l \ll 1$. З іншого боку, при $N = 100$ і, наприклад, $b_{ij}^\varepsilon = k_{ij}^\varepsilon$ при $i, j = 1,..., N$ використовувати такий масив з мікроголок не є можливим. Останній приклад пояснює, що при фіксованому N (наприклад, $N = 100$) радіус основи b_0^ε розглянутих голок масиву має бути істотно меншим ε і необхідно дійсно використовувати мікроголки для комфортного застосування таких масивів для ін'єкцій.

Виникає природне запитання, чи можна визначити оптимальні радіус і форму основи b_0^ε розглянутих мікроголок?

Виявляється, це питання вже ставилося раніше De Giorgi [6] як проблема «килимка факіра». Проблема ця була вирішена Carbone та Colombini в [6] для циліндричних голок відповідно до твердження з [7], де розглядаються аналогічні проблеми.

Для точного формулювання відповідної проблеми розглянемо інтегральний функціонал

$$F(u) = \int_K \left|\nabla u(x)\right|^2 dx \text{ для } u \in \left\{ v \in H_0^1(K) : v \geq 0 \right\}.$$

Цей функціонал визначає енергію пружного опору поверхні (оболонки або плівки) над квадратом K в припущенні відсутності поперечних зсувів. Визначення простору Соболєва $H_0^1(K)$ наведене, наприклад, в [8]. Мінімум функціонала $F(u)$ задає стаціонарне розташування оболонки над K. Зрозуміло, цей мінімум є нульовим, якщо на оболонку не діють будь-які сили.

Розглянемо далі інтегральний функціонал

$$F_\varepsilon^a\left(u\right) = \int_K \left|\nabla u(x)\right|^2 dx \text{ для } u \in \left\{v \in H_0^1(K) : v \ge \psi_\varepsilon^a\right\},$$

де ψ_ε^a визначає найпростішу модель масиву мікроголок. Мінімум функціоналу $F_\varepsilon^a(u)$ визначає стаціонарне розташування поверхні (відповідної ділянки шкіри пацієнта) над K під дією найпростішого масиву мікроголок ψ_ε^a. Відомо [8], що такий мінімум u_ε^a функціоналу $F_\varepsilon^a(u)$ існує та є визначеним однозначно для фіксованих a та ε. Нехай далі множина $b_0^\varepsilon \subset k_0^\varepsilon$ визначена як круг радіуса r_ε, розташований у центрі квадрата k_0^ε.

Використовуючи результати робіт [6, 7] можливо довести наступне твердження.

Теорема. При малих ε мінімум u_ε^a функціоналу $F_\varepsilon^a(u)$ наближається у нормі простору $H_0^0(K) = L^2(K)$ до

(a) 0, якщо $\varepsilon^2\left(-\ln r_\varepsilon\right) \to \infty$ при $\varepsilon \to 0$;

(b) мінімуму u_a інтегрального функціоналу

$$F_a\left(u\right) = \int_K \left|\nabla u\right|^2 dx + \frac{2\pi}{rl}\int_I \left(\left(a-u\right)^+\right)^2 dx \text{ для } u \in \left\{v \in H_0^1(K) : v \ge 0\right\},$$

якщо $\varepsilon^2\left(-\ln r_\varepsilon\right) \to r$ при $\varepsilon \to 0$, де $r > 0$ та $(v)^+ = \max(v, 0)$;

(c) $u_a \in H_0^1(K)$, де $\|u_a\|_{H_0^1(K)} \to \infty$,

якщо $\varepsilon^2\left(-\ln r_\varepsilon\right) \to 0$ при $\varepsilon \to 0$.

Умови (a), (b), (c) теореми виконані, наприклад, при

(a) $r_\varepsilon = e^{-r/\varepsilon^3}$; ($b$) $r_\varepsilon = e^{-r/\varepsilon^2}$; ($c$) $r_\varepsilon = e^{-r/\varepsilon}$ (або $r_\varepsilon = \varepsilon^\tau$),

відповідно, для деяких фіксованих $r > 0$ і $\tau \ge 0$. При $r = 1$ та $l = 1$ такі твердження доведені у [6, 7] . Використовуючи результати робіт [9, 10], можна отримати більш точне твердження про структуру задачі на мінімум за умов (c) теореми. Безпосередньо можна перевірити також, що твердження теореми не змінюються при скінченно-пропорційній зміні радіуса r_ε, тобто виконання тверджень теореми не залежить від форми основи голок у найпростішому масиві мікроголок, якщо в b_0^ε можна вписати і навколо b_0^ε описати кола відповідних радіусів. Більш того, твердження теореми не залежать від форми самої голки (розташованої по центру k_0^ε), а не тільки форми основи циліндричних голок найпростішого масиву, якщо в таку голку можна вписати і навколо неї описати циліндри відповідних радіусів.

Для близьких задач доданок інтегрального функціоналу

$$f_a(u) = \frac{2\pi}{rl} \int_I \left((a-u)^+ \right)^2 dx$$

з теореми (b) названо в [12] «дивним членом, що з'являється нізвідки». «Дивина» цього доданка полягає перш за все в незалежності $f_a(u)$ від форми основи, зазначеної вище. Ця незалежність не виконується для масивів мікроголок у великих вимірах [12]. У контексті розглянутих тут задач про масиви мікроголок, поява доданка $f_a(u)$ цілком природна і визначається реакцією оболонки (відповідної ділянки шкіри пацієнта) під дією масиву мікроголок ψ_ε^a.

Зазначена незмінність наведених тверджень пов'язана перш за все із мікротонкістю голок, розташованих центрально-симетрично і утворюючих розглянутий періодичний масив мікроголок. Крім того, наведені твердження прояснюють, що найбільш оптимальними є масиви з круглими циліндричними мікроголками, оскільки такі голки мають найкращу пропускну здатність ліків, що перевіряється безпосередньо. При цьому, радіус основи таких голок, які гарантують комфортне використання таких масивів, слід визначати з рівності

$$r_\varepsilon = e^{-r(N/2)^2},$$

де постійна r підбирається таким чином, щоб забезпечити необхідну пропускну здатність конкретного масиву мікроголок із заданою кількістю мікроголок $(N/2)^2$.

Висновки. Встановлені оцінки оптимальних параметрів мікроголок, які надають комфортне використання масивів мікроголок для ін'єкцій і внутрішнього введення ліків. Такі оцінки є істотними для моделювання та оптимізації процесів, яки реалізуються при ін'єкціях ліків масивами мікроголок.

Список використаних джерел:

1. Park J. H., Allen M. G., Prausnitz M. R. Biodegradable polymer microneedles: fabrication, mechanics and transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2005. Vol. 104. P. 51–66.
2. Parker E. R., Rao M. P., Turner K. L., Meinhart C. D., MacDonald N. C. Bulk micromachined titanium microneedles. *Journal of Microelectromechanical System*. 2007. Vol. 16. P. 289–295.
3. Olatunji O., Das D. B., Garland M. J., Belaid L., Donnelly R. F. Influence of array interspacing on the force required for successful microneedle skin penetration: theoretical and practical approaches. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013. Vol. 102. P. 1209–1221.
4. Romgens A. M., Bader D. L., Bouwstra J. A., Baaijens F. P. T., Oomens C. W. J. Monitoring the penetration process of single microneedles with varying tip diameters. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2014. Vol. 40. P. 90–105.
5. Ita K. Transdermal delivery of drugs with microneedles potential and challenges. *Pharmaceutics*. 2015. Vol. 7. P. 397–405.
6. Carbone L., Colombini F. On convergence of functionals with unilateral constraints. *Journal of Math. Pures Appl*. 1980. Vol. 59. P. 465–500.
7. Attouch H., Picard C. Variational inequalities with varying obstacles: the general form of the limit problem. *Journal of Funct. Anal*. 2015. Vol. 50. P. 329–386.
8. Киндерлерер Д., Стампакья Г. Введение в вариационные неравенства и их приложения. М.: Мир, 1983. 256 с.
9. Sandrakov G. V. Homogenization of variational inequalities for obstacle problems. *Sbornik: Mathematics*. 2005. Vol. 196. P. 541–560.
10. Sandrakov G. V. Homogenization of variational inequalities and equations defined by pseudomonotone operators. *Sbornik: Mathematics*. 2008. Vol. 199. P. 67–98.
11. Rodrigues J. F. Obstacle problems in mathematical physics. Amsterdam: North-Holland, 1987. 352 p.
12. Cioranescu D., Murat F. Un terme etrange venu d'ailleurs I, II, Nonlinear Partial Dierential Equations and Their Applications, College de France Seminar, Vol. II, 98-138, Vol. III, 154-178, Res. Notes in Math. 60 and 70. London: Pitman, 1982 and 1983. English translation: A strange term coming from nowhere. Topics in the Math. Modelling of Composite Materials. P. 45–93. Boston: Birkhauser, 1997.

A parameter optimization of elastic interactions for microneedle arrays with surfaces is considered as an approximation approach for minimization problem solutions of integral functionals.

Key words: *parameter optimization, microneedle arrays, minimization problem, integral functionals.*

Одержано 05.03.2017