

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ СЛОЖНЫХ УПРАВЛЯЕМЫХ СИСТЕМ

УДК 517.9, 519.6

Г.В. Сандраков, С.И. Ляшко, Е.С. Бондар, Н.И. Ляшко

МОДЕЛИРОВАНИЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ СИСТЕМ МИКРОИГЛ

Ключевые слова: математические модели, системы микроигл, оптимизация параметров, проблемы минимизации, интегральные функционалы.

Введение

Высокая эффективность применения систем микроигл для трансдермальных (подкожных) инъекций лекарств, при лечении различных заболеваний, подтверждается многочисленными публикациями [1–7]. Такие системы формируются достаточно большим количеством очень тонких микроигл, закрепленных на плоском основании, и используются, например, при инъекциях вакцин, протеинов и инсулина.

При изготовлении таких систем микроиглы закрепляются обычно периодическим образом на специально подготовленном основании, что упрощает технологическую сложность производства таких медицинских устройств. Микроиглы таких устройств могут синтезироваться из биорастворимых полимеров, которые после подкожного введения растворяются с предписанной скоростью [1–3]. При этом синтез и формирование таких микроигл осуществляется химическими и электромеханическими методами [4]. Производятся также системы с очень тонкими медицинскими иглами, изготовленными как полые карбоновые и силиконовые цилиндры, размещенные на полых основаниях, для введения лекарств под давлением [5]. Однако тонкость микроигл препятствует применению таких устройств для инъекций лекарств высокой плотности. Схематично типичная система микроигл представлена на рис. 1.

Достаточно подробная библиография исследования различных аспектов и методов использования систем микроигл на практике, содержащая тысячи наименований, приведена в [6, 7], где можно найти фотографии и описания реальных систем и аналогичных устройств для трансдермального (подкожного) введения лекарств. Однако проблема вычисления оптимальных параметров упругого взаимодействия таких систем с поверхностью (которая соответствует участку кожи при инъекциях) практически не рассматривалась ранее. Эта проблема рассматривается здесь как модель взаимодействия микроигл с поверхностью, и вычисление параметров систем микроигл выполняется с помощью приближения решений задач минимизации для интегральных функционалов. Ранее такие вычисления параметров микроигл проводились только на основе экспериментальных [2] и теоретических [8] исследований, использующих компьютерный анализ одномерных моделей и уравнений упругости для одной и двух микроигл [8–10].

© Г.В. САНДРАКОВ, С.И. ЛЯШКО, Е.С. БОНДАР, Н.И. ЛЯШКО, 2019

*Международный научно-технический журнал
«Проблемы управления и информатики», 2019, № 3*

Системы микроигл, используемые на практике, являются существенно не одномерными и состояются из очень большого количества микроигл [1–7]. Таким образом, при исследовании свойств таких систем естественно учесть факт, что параметр, характеризующий количество микроигл, является большим и актуально использовать асимптотику и предельный переход по этому параметру. При осуществлении такого предельного перехода будут использованы методы работ [11, 12], где рассмотрены конкретные случаи вариационных задач минимизации, и работ [13–16], где разработаны методы осреднения для общих вариационных неравенств и задач минимизации.

1. Модели систем и проблемы минимизации

Для определения модели основания реальной системы микроигл рассмотрим, например, квадрат $A = [0, a]^2$ на плоскости со сторонами длины a . Задав положительное целое N , разобьем квадрат A на N^2 меньших квадратов α_{ij}^ε при $i, j = 1, \dots, N$, со сторонами длины $\varepsilon = a/N$ и выделим в каждом из квадратов одинаковые множества $\beta_{ij}^\varepsilon \subset \alpha_{ij}^\varepsilon$ для $i, j = 1, \dots, N$, например круги одинакового радиуса r_ε , расположенные в центре каждого квадрата α_{ij}^ε . Либо эквивалентно обозначим $\alpha_0^\varepsilon = [0, \varepsilon]^2$ ячейку периодичности, рассматриваемой периодической структуры, и выделим в α_0^ε множество $\beta_0^\varepsilon \subset \alpha_0^\varepsilon$, например круг радиуса r_ε с центром в середине ячейки периодичности α_0^ε . Тогда β_{ij}^ε и α_{ij}^ε при $i, j = 1, \dots, N$, определяются как ε -периодические сдвиги множеств β_0^ε и α_0^ε , производимые в границах квадрата A .

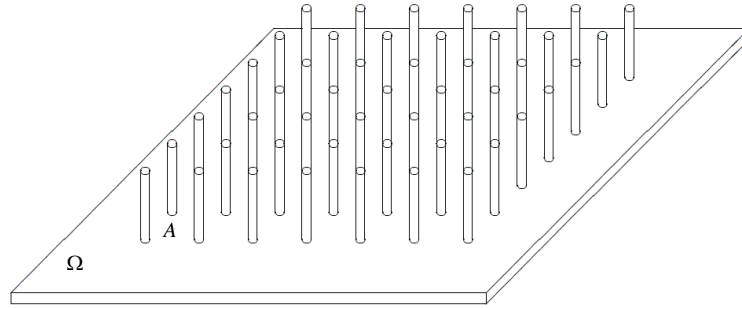


Рис. 1

Фиксируем действительное число $b > 0$ и рассмотрим квадрат $\Omega = (-b, a+b)^2$ со сторонами длины $a+2b$. Задав также положительное число l , определим функцию

$$\psi_\varepsilon^l(x) = \begin{cases} l & \text{для } x \in A \cap (\cup_{ij} \beta_{ij}^\varepsilon), \\ 0 & \text{для } x \in \Omega \setminus A \cap (\cup_{ij} \beta_{ij}^\varepsilon). \end{cases} \quad (1)$$

График функции ψ_ε^l определяет простейшую модель ε -периодической системы микроигл над квадратом $A \subset \Omega$ с цилиндрическими иглами длины l , основания которых определяют периодические сдвиги множества β_0^ε . Кроме того, график функции ψ_ε^l является l -кратным характеристической функцией множества оснований игл $\cup_{ij} \beta_{ij}^\varepsilon$, расположенных в квадрате A , и схематически изображается на рис. 1.

Для достаточно большого N кажется естественным, что иглы рассматриваемой системы должны быть очень тонкими для эффективного использования таких систем на практике для инъекций. Например, если в качестве множества β_0^ε выбрать круг радиуса $r_\varepsilon = \varepsilon/2$, то использовать такую систему из микроигл для инъекций без травмирования кожи представляется проблематичным, что вполне иллюстрируется на рис. 2. Более того, невозможность использования такой системы для инъекций очевидна, если выбрать $\beta_0^\varepsilon = \alpha_0^\varepsilon$. Таким образом, возникает естественный вопрос: что означает и как определить понятие очень тонкие иглы системы?

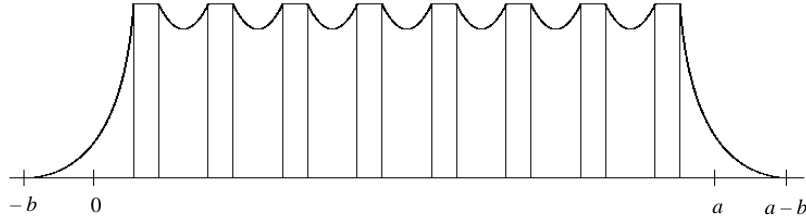


Рис. 2

Для точной формулировки соответствующей проблемы рассмотрим следующий интегральный функционал с естественной областью определения

$$F(u) = \int_{\Omega} |\nabla u|^2 dx \quad \text{для } u \in \{v \in H_0^1(\Omega) : v \geq 0\}. \quad (2)$$

Пространство Соболева $H_0^1(\Omega)$ определено, например, в [17, 18], где введено также понятие неравенств для функций из этого пространства. Функционал (2) задает энергию упругого сопротивления поверхности над квадратом Ω в предположении отсутствия поперечных смещений. Минимум функционала $F(u)$ определяет оптимальное расположение поверхности над областью Ω . Разумеется, что минимум этого функционала является нулевым, если на такую поверхность не действуют какие-либо внешние силы.

Рассмотрим также этот функционал с другой областью определения:

$$F_\varepsilon^l(u) = \int_{\Omega} |u|^2 dx \quad \text{для } u \in \{v \in H_0^1(\Omega) : v \geq \psi_\varepsilon^l\}, \quad (3)$$

где ψ_ε^l (формула (1)) определяет простейшую модель системы микроигл.

Минимум функционала $F_\varepsilon^l(u)$ определяет оптимальную конфигурацию поверхности (соответствующей участку кожи, если рассматриваются инъекции) над областью Ω под действием простейшей системы микроигл ψ_ε^l . Кроме того, минимум функционала (3) определяет емкостный потенциал u_ε^l множества оснований системы игл $\cup_{ij} \beta_{ij}^\varepsilon$, расположенных в области Ω , а значение этого функционала $F_\varepsilon^l(u_\varepsilon^l)$ на емкостном потенциале при $l = 1$ называется емкостью множества $\cup_{ij} \beta_{ij}^\varepsilon$ относительно области Ω . Известно [17, 18], что емкостный потенциал u_ε^l для функционала (3) существует и определен однозначно для фиксированных ε и l . Предположим сначала, что множество $\beta_0^\varepsilon \subset \alpha_0^\varepsilon$ задано как круг радиуса $r_\varepsilon < \varepsilon/2$, расположенный в центре квадрата α_0^ε .

Для минимума функционала (3) выполнено следующее утверждение.

Теорема 1. При достаточно малых ε минимум u_ε^l функционала $F_\varepsilon^l(u)$, определенного в (3), приближается в пространстве $H_0^1(\Omega)$ к u_0^l , где

а) $\|u_0^l\|_{H_0^1(\Omega)} = 0$, если $\varepsilon^2(-\ln r_\varepsilon) \rightarrow \infty$ при $\varepsilon \rightarrow 0$;

б) u_0^l является единственным минимумом интегрального функционала

$$F_l(u) = \int_{\Omega} |\nabla u|^2 dx + \frac{2\pi}{r} \int_A ((l-u)^+)^2 dx \text{ для } u \in \{v \in H_0^1(K) : v \geq 0\},$$

если $\varepsilon^2(-\ln r_\varepsilon) \rightarrow r$ при $\varepsilon \rightarrow 0$, где $(l-u)^+ = \max(l-u, 0)$ и $r > 0$;

в) $\|u_0^l\|_{H_0^1(\Omega)} = \infty$, если $\varepsilon^2(-\ln r_\varepsilon) \rightarrow 0$ при $\varepsilon \rightarrow 0$.

Условия а)–в) теоремы 1 выполняются, например, при

$$\text{а) } r_\varepsilon = e^{-r/\varepsilon^3}; \text{ б) } r_\varepsilon = e^{-r/\varepsilon^2}; \text{ в) } r_\varepsilon = e^{-r/\varepsilon} \quad (4)$$

соответственно, для некоторого фиксированного действительного числа $r > 0$. В этом случае при $r = 1$ теорема 1 доказана в работах [11, 12], в общем случае доказательство этой теоремы проводится аналогично, с учетом результатов, приведенных в [19]. Условие в) теоремы 1 выполняется также, например, для $r_\varepsilon = \varepsilon^\tau$, если фиксировано некоторое число $\tau \geq 1$. Функционал $F_l(u)$ из условия б) этой теоремы принято называть осредненным, поскольку он не зависит от малого параметра ε .

Используя результаты работ [13–16], можно получить более точное утверждение о структуре решений задачи на минимум (3) в условиях в) теоремы 1. Этот случай вполне иллюстрируется на рис. 2. Действительно, известно [17], что норму пространства $H_0^1(\Omega)$ можно задать равенством $\|u\|_{H_0^1(\Omega)} = F_\varepsilon^l(u)$. Следовательно, приближение этой нормы к бесконечности для малых ε и означает, что минимум задачи (3) очень быстро осциллирует, характеризуя очень большую энергию упругого сопротивления поверхности над квадратом Ω в предположении отсутствия поперечных смещений.

Второй случай теоремы 1 в определенном смысле основной. Действительно, выбирая в этом случае r очень большим, например, формально рассматривая $r = 1/\varepsilon$ в равенстве (4), б), заключаем из этой теоремы, что минимум u_ε^l функционала $F_\varepsilon^l(u)$, определенного в (3), приближается к минимуму функционала $F(u)$ из (2), который является нулевым, поскольку на рассматриваемую поверхность не действуют какие-либо силы. С другой стороны, выбирая r очень малым, например, рассматривая $r = \varepsilon$ в равенстве (4), б), заключаем из теоремы 1, что функционал $F_l(u)$ очень большой и минимум этого функционала имеет большую норму в пространстве $H_0^1(\Omega)$, поскольку эта норма является одним из слагаемых в определении функционала $F_l(u)$.

Таким образом, при больших значениях $N = a/\varepsilon$ величина, обратная

$$r \approx \varepsilon^2(-\ln r_\varepsilon),$$

характеризует величину энергии, которую необходимо использовать при инъекциях простейшей системой микроигл диаметра r_ε .

В условиях теоремы 1 естественно исследовать нестационарные задачи диффузии и распространения лекарств, рассмотренные в [20–23], без предположения о малости параметра ε . Также актуально исследовать такие задачи в предположении, что диффузия вещества осуществляется в пористых средах, определенных и рассмотренных, например, в [24–26]. Близкие задачи в слабопористых средах исследовались ранее в работах [27–29], где рассматривались нестационарные задачи диффузии и распространения веществ с несколькими параметрами. Аналогичные проблемы осреднения для вариационных неравенств изучались в [30, 31].

Задачу минимизации (3) можно попытаться решить и непосредственно приближенными численными методами, например итерационными, представленными в [32–34]. Однако при достаточно малых ε численная аппроксимация такой задачи очень сложная. С другой стороны, при выполнении одного из условий теоремы 1 численные методы актуально использовать только при решении задачи минимизации для осредненного функционала $F_l(u)$ из второго условия теоремы. Такая задача минимизации может быть решена непосредственно итерационными методами, рассмотренными в [33, 34], где существенно учитывается понятие приближенного обобщенного решения, определенное, например, в [35–37].

2. Приближенная независимость осредненных моделей от формы игл

Утверждения теоремы 1 не изменяются при конечно-пропорциональном изменении радиуса микроигл $r_\varepsilon < \varepsilon/2$ рассматриваемой системы, что может быть проверено непосредственными вычислениями. Действительно, для множеств $\beta_0^{1\varepsilon} \subset \beta_0^{2\varepsilon} \subset \alpha_0^\varepsilon$, определенных как круги радиусов $c_1 r_\varepsilon$ и $c_2 r_\varepsilon$ с центрами в середине квадрата α_0^ε , условия теоремы выполняются или не выполняются одновременно для фиксированных постоянных c_1 и c_2 при выполнении неравенств $c_1 \leq c_2 < 1$.

Более того, из результатов работы [18] следует, что утверждения теоремы 1 выполнены одновременно для множеств, удовлетворяющих включениям $\beta_0^{1\varepsilon} \subset \beta_0^\varepsilon \subset \beta_0^{2\varepsilon} \subset \alpha_0^\varepsilon$, если $\beta_0^{1\varepsilon}$ и $\beta_0^{2\varepsilon}$ определены как круги радиусов $c_1 r_\varepsilon$ и $c_2 r_\varepsilon$ с центрами в середине квадрата α_0^ε . Другими словами, выполнение утверждений теоремы 1 не зависит от формы β_0^ε основания игл в простейшей системе микроигл, если в основание β_0^ε можно вписать окружность радиуса $c_2 r_\varepsilon$ с фиксированными постоянными c_1 и c_2 при $c_1 \leq c_2 < 1$. Действительно [18], для минимумов $u_{1\varepsilon}^l, u_\varepsilon^l$ и $u_{2\varepsilon}^l$, соответствующих таким формам оснований микроигл в определении (1), используемом в задаче минимизации (3), выполняются неравенства $u_{1\varepsilon}^l \leq u_\varepsilon^l \leq u_{2\varepsilon}^l$. При выполнении одного из условий теоремы 1 после предельного перехода при $\varepsilon \rightarrow 0$ эти неравенства переходят в равенства, что и доказывает сформулированную выше независимость утверждений теоремы от формы основания.

На самом деле, утверждения теоремы 1 «почти» не зависят и от формы микроигл системы, а не только формы основания цилиндрических игл простейшей системы, определенной равенством (1). Действительно, рассмотрим непрерывную центрально симметричную функцию $\phi(x) > 0$, заданную на круге β_0^1 радиуса $r = 1/2$ и достигающую единственного максимального значения l в центре этого

круга. Определим функцию $\phi_\varepsilon(x) = \phi(x/r_\varepsilon)$ на круге $\beta_0^\varepsilon \subset \alpha_0^\varepsilon$ радиуса $r_\varepsilon < \varepsilon/2$ с центром в середине квадрата α_0^ε и $\phi_\varepsilon(x) = 0$ на дополнении к этому кругу $\alpha_0^\varepsilon \setminus \beta_0^\varepsilon$. Продолжим так определенную функцию на квадрат A , используя ε -периодические сдвиги $\phi_\varepsilon(x)$, осуществляемые в границах этого квадрата, доопределим полученную функцию нулем на множестве и обозначим результирующую функцию ϕ_ε^l .

График функции ϕ_ε^l определяет модель системы микроигл над квадратом A с иглами длины l , имеющими форму $\phi_\varepsilon(x)$ над множествами $\beta_{ij}^\varepsilon \cap A$ при $i, j = 1, \dots, N$. Используя такое определение функции ϕ_ε^l , рассмотрим функционал

$$\Phi_\varepsilon^l(u) = \int_{\Omega} |\nabla u|^2 dx \text{ для } u \in \{v \in H_0^1(K) : v \geq \phi_\varepsilon^l\}. \quad (5)$$

В силу сделанных предположений для достаточно малого $\sigma > 0$ найдутся такие круги $\beta_0^{1\varepsilon} \subset \beta_0^{2\varepsilon} \subset \alpha_0^\varepsilon$ радиусов $c_1 r_\varepsilon$ и $c_2 r_\varepsilon$ с центрами в середине квадрата α_0^ε при $c_1 \leq c_2 \leq 1$, что выполняются следующие неравенства:

$$\Psi_{1\varepsilon}^{(l-\sigma)} \leq \Phi_\varepsilon^l \leq \Psi_{2\varepsilon}^l, \quad (6)$$

где $\Psi_{1\varepsilon}^{(l-\sigma)}$ и $\Psi_{2\varepsilon}^l$ определяются как графики ε -периодических систем микроигл над квадратом A с цилиндрическими иглами длины $l-\sigma$ и l , основания которых определяют ε -периодические сдвиги кругов $\beta_0^{1\varepsilon}$ и $\beta_0^{2\varepsilon}$ с центрами в середине квадрата α_0^ε , что вполне иллюстрируется на рис. 3.

Из результатов работы [18] и неравенств (6) следует, что для минимумов $u_{1\varepsilon}^{(l-\sigma)}$ и $u_{2\varepsilon}^l$ функционала (3), соответствующих микроиглам длины $l-\sigma$ и l с основаниями $\beta_0^{1\varepsilon}$ и $\beta_0^{2\varepsilon}$ в определении (1), используемом в (3), и для минимума u_ε^l функционала (5) выполняются следующие неравенства:

$$u_{1\varepsilon}^{(l-\sigma)} \leq u_\varepsilon^l \leq u_{2\varepsilon}^l. \quad (7)$$

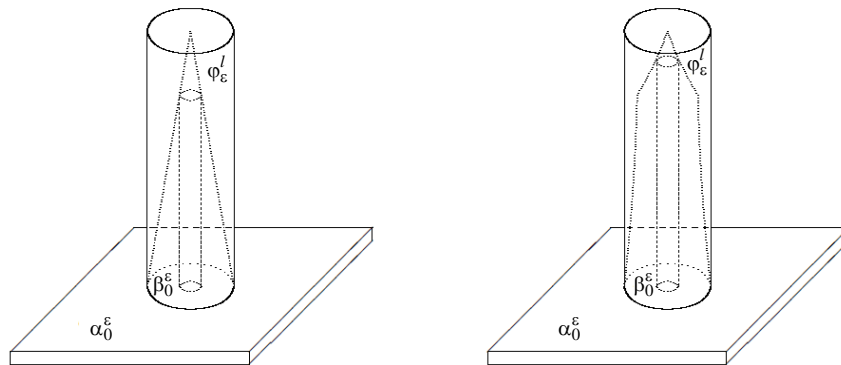


Рис. 3

Таким образом, если выполнено условие а) теоремы 1 для $u_{2\varepsilon}^l$, то это условие выполнено и для минимума u_ε^l в соответствии с (7). Аналогично, если выполнено условие в) теоремы 1 для $u_{1\varepsilon}^{(l-\sigma)}$, то это верно и для u_ε^l . Кроме того, при выполнении условия б) теоремы 1 следует учесть, что $\sigma > 0$ выбрано достаточно малым и после перехода к пределу при $\varepsilon \rightarrow 0$ неравенства (7) сохраняются и для предельных функций. Это доказывает сформулированную «почти» независимость утверждений теоремы 1 от формы микроигл системы, которую можно сформулировать в виде следующего утверждения.

Теорема 2. При достаточно малых ε минимум u_ε^l функционала $\Phi_\varepsilon^l(u)$, определенного в (5), приближается в пространстве $H_0^1(\Omega)$ к u_0^l , где

$$\text{а) } \|u_0^l\|_{H_0^1(\Omega)} = 0, \text{ если } \varepsilon^2(-\ln r_\varepsilon) \rightarrow \infty \text{ при } \varepsilon \rightarrow 0;$$

б) u_0^l удовлетворяет неравенствам $u_{10}^{(l-\sigma)} \leq u_0^l \leq u_{20}^l$ для $u_{10}^{(l-\sigma)}$ и u_{20}^l , являющихся единственными минимумами интегральных функционалов

$$F_{(l-\sigma)}(u) = \int_{\Omega} |\nabla u|^2 dx + \frac{2\pi}{r} \int_A ((l-\sigma-u)^+)^2 dx,$$

$$F_l(u) = \int_{\Omega} |\nabla u|^2 dx + \frac{2\pi}{r} \int_A ((l-u)^+)^2 dx \text{ для } u \in \{v \in H_0^1(K) : v \geq 0\},$$

если $\varepsilon^2(-\ln r_\varepsilon) \rightarrow r$ при $\varepsilon \rightarrow 0$ и $r > 0$;

$$\text{в) } \|u_0^l\|_{H_0^1(\Omega)} = \infty, \text{ если } \varepsilon^2(-\ln r_\varepsilon) \rightarrow 0 \text{ при } \varepsilon \rightarrow 0.$$

Установленная независимость приведенных утверждений от формы игл обусловлена, прежде всего, микротонкостью игл, расположенных периодически и составляющих рассматриваемые системы микроигл. Приведенные утверждения проясняют также, что наиболее оптимальные параметры имеют системы с круглыми цилиндрическими микроиглами, поскольку они имеют оптимальную площадь соприкосновения и наилучшую пропускную способность, что проверяется прямыми вычислениями. При этом радиус таких игл, гарантирующих эффективное использование этих систем микроигл, естественно определять из равенства $r_N = e^{-r(N/a)^2}$, где постоянная r подбирается так, чтобы обеспечить необходимую пропускную способность конкретной системы микроигл с заданным количеством микроигл N^2 .

Заключение

Таким образом, в настоящей работе представлен новый вариационный метод моделирования и вычисления параметров трансдермальных (подкожных) инъекций лекарств при использовании систем микроигл. Методами теории осреднения исследованы задачи минимизации для интегральных функционалов с осциллирующими препятствиями, моделирующими рассматриваемые системы микроигл. Такие задачи описывают упругое сопротивление поверхностей при взаимодействии с системами микроигл.

Вычислены параметры и значения оптимальных диаметров микроигл таких систем, которые доставляют эффективное использование этих систем для инъек-

ций. Такие вычисления существенны для дальнейшего моделирования и оптимизации процессов диффузии при инъекциях и введении лекарств системами микроигл.

Доказана неизменность приведенных утверждений от формы микроигл системы. Такая неизменность обусловлена, прежде всего, микротонкостью игл, расположенных центрально-симметрично и составляющих рассматриваемые системы микроигл. Приведенные утверждения также показывают, что наиболее оптимальны системы с круглыми цилиндрическими микроиглами, поскольку такие иглы имеют оптимальную площадь соприкосновения и наилучшую пропускную способность лекарств.

Г.В. Сандраков, С.І. Ляшко, О.С. Бондар, Н.І. Ляшко

МОДЕЛЮВАННЯ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ СИСТЕМ МІКРОГОЛОК

Розроблено математичну модель та варіаційний метод обчислення оптимальних параметрів трансдермального (підшкірного) введення ліків при використанні систем мікроголок. Такі системи формуються досить великою кількістю мікроголок, закріплених на плоскій основі, і застосовуються при ін'єкціях вакцин, протеїнів та інсуліну. Численні публікації підтверджують високу ефективність використання систем мікроголок для трансдермальних ін'єкцій ліків при лікуванні різних захворювань. Мікроголки таких систем, як правило, не є звичайними медичними голками, а синтезуються з біорозчинних полімерів, які після трансдермального введення розчиняються із запропонованою швидкістю. Розроблено методи осереднення для обчислення оптимальних параметрів мікроголок, які враховують, що системи складаються з дуже великої кількості мікроголок. Задачу обчислення параметрів пружної взаємодії систем мікроголок з поверхнею розглянуто як задачу наближення та осереднення розв'язків проблеми мінімізації для інтегрального функціонала, яка визначається як задача із перешкодою. Отримані значення параметрів мікроголок гарантують ефективне використання таких систем для трансдермального введення ліків. Доведено твердження, що такі значення параметрів не залежать від форми основ та конфігурації мікроголок. Така незалежність зв'язана насамперед із микротонкістю голок, які складають розглянуті системи мікроголок. Підтверджено, що найбільш оптимальними є системи із круглими циліндричними мікроголками, оскільки такі голки мають найкращі властивості для ін'єкцій.

Ключові слова: математичні моделі, системи мікроголок, оптимізація параметрів, проблеми мінімізації, інтегральні функціонали.

G.V. Sandrakov, S.I. Lyashko, E.S. Bondar, N.I. Lyashko

MODELLING AND OPTIMISATION OF MICRONEEDLE SYSTEMS

A mathematical model and variational method of optimal parameter computation for transdermal (hypodermic) drug delivery by microneedle systems are developed. Such systems are formed by a large number of microneedles, which are fixed on plane base, and used for vaccine, protein and insulin injections. There are numerous publications that confirm high efficiency of microneedle system applications for transdermal drug injections at treatment of different diseases. Microneedles of such systems, as a rule, are not ordinary medical needles. The microneedles are synthesized from biodegradable polymers that are dissolved with the prescribed speed after transdermal drug injections. Homogenization methods for the optimum parameter computation for microneedles are developed, where it is essential that microneedle number is large enough. The parameter computation for elastic surface resistance under interaction with microneedle systems is considered as approximation and homogenization solutions for the integral functional minimization problem, which is determined as an

obstacle problem. The obtained optimal values of microneedle parameters are guarantees for effective applications of transdermal drug delivery. The statement on independence of the parameters on the base form and configuration of microneedles is proved. The independence is related above all things to needle micro-thickness of systems under consideration. The mentioned statement makes clear that the systems with circular cylindrical microneedles are most optimal, since the microneedles have the best properties for the drug injections.

Keywords: mathematical models, microneedle systems, parameter computing, minimization problem, integral functionals.

1. Park J.H., Allen M.G., Prausnitz M.R. Biodegradable polymer microneedles: fabrication, mechanics and transdermal drug delivery. *J. Controlled Release*. 2005. **104**. P. 51–66.
2. Influence of array interspacing on the force required for successful microneedle skin penetration: theoretical and practical approaches. O. Olatunji, D.B. Das, M.J. Garland, L. Belaid, R.F. Donnelly. *J. Pharmaceutical Sciences*. 2013. **102**. P. 1209–1221.
3. Ita K. Transdermal delivery of drugs with microneedles potential and challenges. *Pharmaceutics*. 2015. **7**. P. 397–405.
4. Successful application of large microneedle patches by human volunteers. A. Ripolin, J. Quinn, E. Larraneta, E.M. Vicente-Perez, J. Barry, R.F. Donnelly. *International J. Pharmaceutics*. 2017. **521**. P. 92–101.
5. Bhatnagar S., Dave K., Venuganti V.V.K. Microneedles in the clinic. *J. Controlled Release*. 2017. **260**. P. 164–182.
6. Emerging nanotechnologies for diagnostics, drug delivery and medical devices. A.K. Mitra, K. Cholkar, A. Mandal (ed.). Amsterdam, Oxford, Cambridge : Elsevier, 2017. 416 p.
7. Microneedles in nanomedicine delivery. I. Tekko, E. Larraneta, A.M. Rodgers, C.J. Scott, A. Kissenpennig, R.F. Donnelly. *Nanotechnologies in Preventive and Regenerative Medicine*. Amsterdam : Elsevier, 2018. 618 p.
8. Effects of microneedle length, density, insertion time and multiple applications on human skin barrier function: Assessments by transdermal water loss. Y.A. Goma, D.I.J. Morrow, M.J. Garland, R.F. Donnelly, L.-K. El-Khordagui. *Toxicol. in Vitro*. 2010. **24**. P. 1971–1978.
9. Olatunji O., Das D.B., Nassehi V. Modelling transdermal drug delivery using microneedles: Effect of geometry on drug transport behaviour. *J. Pharmaceutical Sciences*. 2012. **101**(1). P. 164–175.
10. Monitoring the penetration process of single microneedles with varying tip diameters. A.M. Romgens, D.L. Bader, J.A. Bouwstra, F.P.T. Baaijens, C.W.J. Oomens. *J. Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2014. **40**. P. 397–405.
11. Carbone L., Colombini F. On convergence of functionals with unilateral constraints. *J. Math. Pures Appl.* 1980. **59**. P. 465–500.
12. Attouch H., Picard C. Variational inequalities with varying obstacles: the general form. *J. Funct. Anal.* 1983. **50**. P. 329–386.
13. Sandrakov G.V. Homogenization of variational inequalities for problems with regular obstacles. *Doklady Math.* 2004. **70**(1). P. 539–542.
14. Sandrakov G.V. Homogenization of variational inequalities for obstacle problems. *Sbornik Math.* 2005. **196**(4). P. 541–560.
15. Sandrakov G.V. Homogenization of nonlinear equations and variational inequalities with obstacles. *Doklady Math.* 2006. **73**(2). P. 178–181.
16. Sandrakov G.V. Homogenization of variational inequalities and equations defined by pseudomonotone operators. *Sbornik Math.* 2008. **199**(1). P. 67–98.
17. Kinderlehrer D., Stampacchia G. An introduction to variational inequalities and their applications. New York : Academic Press, 1980. Russian transl., Mir, Moscow 1983. 256 p.
18. Rodrigues J.F. Obstacle problems in mathematical physics. Amsterdam : North-Holland, 1987. 352 p.
19. Cioranescu D., Murat F. A strange term coming from nowhere. Topics in the Mathematical Modelling of Composite Materials. Birkhauser : Boston, 1997. P. 45–93.
20. Lyashko S.I., Klyushin D.A., Nomirovsky D.A., Semenov V.V. Identification of age – structured contamination sources in ground water. in: *Optimal control of age – structured populations in economy, demography, and the environment* (ed. By R. Boucek et al.). London and New York : Routledge, 2013. P. 277–292.

21. Lyashko S.I., Klyushin D.A., Pavlychko V.V. Model-based analysis of biological tissue heating by point ultrasound sources. *J. Automation and Information Sciences*. 2010. **42**(2). P. 44–50.
22. Lyashko S.I., Klyushin D.A., Onotskiy V.V., Lyashko N.I. Optimal control of drug delivery from microneedle systems. *Cybernetics and systems analysis*. 2018. **54**(3). P. 357–365.
23. Tymoshenko A., Klyushin D., Lyashko S. Optimal Control of Point Sources in Richards-Klute equation. *Advances in Intelligent Systems and Computing*. 2019. **754**. P. 194–203.
24. Sandrakov G.V. Homogenization of variational inequalities for non-linear diffusion problems in perforated domains. *Izvestiya Math*. 2005. **69**(5). P. 1035–1059.
25. Klyushin D.A., Onotskiy V.V. Numerical simulation of 3D unsaturated infiltration from point sources in porous media. *J. Coupled Systems and Multiscale Dynamics*. 2016. **4**. P. 187–193.
26. Петрик М.Р., Химич А.Н., Петрик М.М. Моделирование адсорбции и десорбции углеводородов в нанопористых катализаторах систем нейтрализации выхлопных газов с использованием нелинейной изотермы Ленгмюра. «Международный научно-технический журнал «Проблемы управления и информатики». 2018. № 5. С. 59–72.
27. Sandrakov G.V. The homogenization of nonstationary equations with contrast coefficients. *Doklady Mathematics*. 1997. **56**(1). P. 586–589.
28. Sandrakov G.V. Multiphase models of nonstationary diffusion arising from homogenization. *Computational Mathematics and Mathematical Physics*. 2004. **44**(10). P. 1741–1756.
29. Sandrakov G.V. Multiphase homogenized diffusion models for problems with several parameters. *Izvestiya Math*. 2007. **71**(6). P. 1193–1252.
30. Diaz J.I., Gomez-Castro D., Podol'skii A.V., Shaposhnikova T.A. On the asymptotic limit of the effectiveness of reaction-diffusion equations in periodically structured media. *J. Math. Anal. Appl*. 2017. **455**. P. 1597–1613.
31. Zubova M.N., Shaposhnikova T.A. Homogenization of the variational inequality corresponding to a problem with rapidly varying boundary conditions. *Math. Notes*. 2007. **82**(4). P. 481–491.
32. Verlan D.A., Semenov V.V., Chabak L.M. A strongly convergent modified extragradient method for variational inequalities with non-Lipschitz operators. *J. Automation and Information Sciences*. 2015. **47**(7). P. 31–46.
33. Semenov V.V. A Version of the mirror descent method to solve variational inequalities. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2017. **53**(2). P. 234–243.
34. Semenov V.V. Inertial hybrid splitting methods for operator inclusion problems. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2018. **54**(6). P. 936–943.
35. Lyashko S.I., Semenov V.V. On the controllability of linear distributed systems in classes of generalized actions. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2001. **37**(1). P. 13–32.
36. Lyashko S.I., Nomirovskiy D.A., Sergienko T.I. Trajectory and terminal controllability in hyperbolic and pseudohyperbolic systems with generalized actions. *Cybernetics and Systems Analysis*. 2001. **37**(5). P. 756–763.
37. Semenov V.V. Solvability of a parabolic transmission problem with the condition of a generalized proper lumped source. *Differential Equations*. 2005. **41**(6). P. 878–886.

Получено 21.03.2019