

УДК 517.9

Применение разрывного метода Галеркина для решения обратной задачи диффузии лекарственных веществ из хитозановых пленок

© И. М. Губайдуллин¹, Р. В. Жалнин², В. Ф. Масыгин³, В. Ф. Тишкин⁴, А. С. Шуршина⁵

Аннотация. В данной работе решается обратная задача диффузии лекарственных веществ из хитозановых пленок для определения коэффициента диффузии пленок. Для решения обратной задачи решается серия прямых задач, которая перебирается по генетическому алгоритму. При этом в качестве критерия для минимизации отклонения расчетных и экспериментальных данных используется индекс корреляции. Проведена серия численных расчетов для пленок с различным составом лекарственного вещества и временем термической модификации, для которых известны экспериментальные данные. Полученные численные результаты показывают хорошее согласование с экспериментальными данными.

Ключевые слова: уравнения диффузионного типа, метод Галёркина с разрывными базисными функциями, обратная задача, генетический алгоритм

1. Введение

На сегодняшний день перспективным направлением в медицине является лечение ран с помощью полимерных пленок, содержащих лекарственные вещества (ЛВ). Для таких пленок необходимо в течение длительного времени поддерживать требуемый уровень лекарственного вещества в крови или тканях пациента [1-7]. В условиях, когда процессами растворения или деструкции полимера можно пренебречь, основным механизмом высвобождения ЛВ из пленки является диффузия. Одной из важнейших характеристик, влияющей на выход ЛВ из полимерной матрицы-носителя, является коэффициент диффузии пленки.

Основой для математического моделирования служат экспериментальные данные, представленные в работах [8-10]. В этих работах были рассмотрены пленки на основе полимера природного происхождения — хитозана. В качестве ЛВ были использованы некоторые представители антибиотиков аминогликозидного (амикацин) и цефалоспоринового (цефазолин) ряда, активно используемые в лечении ожоговых травм [11]. Пленки на основе хитозана способствуют ускоренному заживлению повреждений кожи, подавляют рост микроорганизмов, хорошо сорбируют раневой экссудат, а кроме этого, является биоразлагаемыми, что позволяет исключить крайне болезненную процедуру смены повязки [12].

¹ Старший научный сотрудник лаборатории математической химии, Институт нефтехимии и катализа РАН, г. Уфа; irekmars@mail.ru.

² Заведующий кафедрой прикладной математики, дифференциальных уравнений и теоретической механики, Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, г. Саранск; zhalnin@gmail.com.

³ Преподаватель кафедры прикладной математики, дифференциальных уравнений и теоретической механики, Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, г. Саранск; vmasyagin@gmail.com.

⁴ Заместитель директора по научной работе Института прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН, г. Москва; v.f.tishkin@mail.ru.

⁵ Старший преподаватель кафедры высокомолекулярных соединений и общей химической технологии, Башкирский государственный университет, г. Уфа; anzhela_murzagil@mail.ru.

2. Постановка задачи

Для нахождения коэффициента диффузии нужно решить обратную задачу о диффузии ЛВ из полимерной пленки. Универсального метода решения обратной задачи не существует. Ее решение чаще всего находят, перебирая по определенному алгоритму серию прямых задач и минимизируя выбранный критерий отклонения расчетных и экспериментальных данных [13]. В качестве такого критерия в настоящей работе был выбран индекс корреляции. Для минимизации выбранного критерия использовался генетический алгоритм [14]. При этом очень важно найти решение прямой задачи с высокой точностью, т.к. речь идет о структурах, размер которых сравнительно невелик и погрешность вносит существенные коррективы в получаемый результат. С этой целью для решения прямой задачи используется метод Галеркина с разрывными базисными функциями [15, 16].

В экспериментах из работ [8-10] использовались пленки с длиной и шириной, равной 0,5 см и толщиной 0,1 мм, которые помещали в емкость объемом 10 мл, заполненную водой, при этом воду постоянно перемешивали.

На основании вышеописанных данных для описания процесса диффузии в пленке будем использовать одномерное уравнение диффузии:

$$\begin{aligned} \frac{\partial c}{\partial t} &= \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial c}{\partial x} \right), \quad 0 \leq x \leq l, \quad 0 < t \leq T, \\ c(x, 0) &= c_0, \quad 0 \leq x \leq l, \\ c(0, t) &= c(l, t) = 0, \quad t > 0, \end{aligned} \quad (2.1)$$

где D – искомый коэффициент диффузии, t – время, x – пространственная координата, $c = c(x, t)$ – концентрация лекарственного вещества в пленке, c_0 – начальная концентрация вещества в пленке, l – толщина пленки.

Использование такого сочетания граничных и начальных условий подразумевает, что полимерная пленка, предварительно насыщенная ЛВ до равновесной концентрации, помещается в воду, где мгновенно начинает терять ЛВ с поверхности. Граничная концентрация становится равной нулю и остается таковой на всем протяжении процесса десорбции.

В результате возникает прямая задача — при известном коэффициенте диффузии D найти концентрацию ЛВ во всех точках x на момент времени t .

Модель с постоянным коэффициентом диффузии, используемая в работе [11] адекватно описывает поведение пленки при малых значениях t , но при больших t наблюдается расхождение численных расчетов с экспериментальными данными. В экспериментах наблюдается интенсивный выход ЛВ в начальные моменты времени и почти полное отсутствие выхода в конце эксперимента. В связи с этим в данной работе рассматривается математическая модель, при которой коэффициент диффузии экспоненциально меняется с течением времени:

$$D = D_0 e^{-t/t_0}, \quad (2.2)$$

где D_0 – начальное значение коэффициента диффузии, t_0 – время релаксации.

3. Численный метод решения прямой задачи

Покроем отрезок, на котором ищется решение, сеткой $0 = x_0 \leq x_1 \leq \dots \leq x_N = l$ с шагом $\Delta x_i = (x_{i+1} - x_i)$. Также примем в рассмотрение двойственную сетку $0 = x_0 \leq x_{1/2} \leq \dots \leq x_{N-1/2} \leq x_N = l$ с шагом $\Delta x'_i = (x_{i+1/2} - x_{i-1/2})$, где $x_{i+1/2} = \frac{x_i + x_{i+1}}{2}$.

Для аппроксимации уравнения (2.1) будем использовать проекционно-сеточную схему на разнесенных сетках [17-19]. Введем в рассмотрение вспомогательную переменную [20]:

$$\omega_x = D \frac{\partial c}{\partial x}.$$

Уравнение (2.1) переписывается в виде системы:

$$\begin{aligned} \frac{\partial c}{\partial t} &= \frac{\partial \omega_x}{\partial x}, \\ \omega_x &= D \frac{\partial c}{\partial x}. \end{aligned} \quad (3.1)$$

На каждом интервале $x_i \leq x \leq x_{i+1}$ выберем систему базисных функций $\{\phi_j^i\} \in P^1(x)$:

$$\phi_0^i = 1, \quad \phi_1^i = \frac{x - x_{ci}}{\Delta x_i},$$

где x_{ci} - центр интервала $x_i \leq x \leq x_{i+1}$.

Тогда на каждом интервале $x_i \leq x \leq x_{i+1}$ искомую функцию будем искать в виде проекции c на базис $\phi_j^i(x)$ с зависящими от времени коэффициентами: $c_i(x, t) =$

$$= \sum_{j=0}^1 \phi_j^i(x) c_{ji}(t).$$

На каждом интервале $x_{i-1/2} \leq x \leq x_{i+1/2}$ выберем систему базисных функций:

$$\psi_0^i = 1, \quad \psi_1^i = \frac{x - x'_{ci}}{\Delta x'_i},$$

где x'_{ci} - центр интервала $x_{i-1/2} \leq x \leq x_{i+1/2}$.

Для определения коэффициентов c_{ji} искомой функции на ячейках основной сетки, необходимо первое уравнение системы (3.1) умножить на вспомогательные функции, роль которых выполняют базисные функции $\phi_j^i(x)$ [15]. В результате получаем следующую систему:

$$\sum_{j=0}^1 \frac{\partial c_{ji}}{\partial t} \int_{x_i}^{x_{i+1}} \phi_j^i \phi_k^i dx = \omega_x^\Gamma \phi_k^i|_{x=x_{i+1}} - \omega_x^\Gamma \phi_k^i|_{x=x_i} - \int_{x_i}^{x_{i+1}} \omega_x \frac{\partial \phi_k^i}{\partial x} dx, \quad k = \overline{0, 1}. \quad (3.2)$$

Для определения коэффициентов ω_{xji} на ячейках двойственной сетки, необходимо второе уравнение системы (3.1) умножить на вспомогательные функции, роль которых выполняют базисные функции $\psi_j^i(x)$. В результате получаем систему:

$$\begin{aligned} \sum_{j=0}^1 \omega_{xji} \int_{x_{i-1/2}}^{x_{i+1/2}} \psi_j^i \psi_k^i dx &= Dc^\Gamma \psi_k^i|_{x=x_{i+1/2}} - Dc^\Gamma \psi_k^i|_{x=x_{i-1/2}} - \int_{x_{i-1/2}}^{x_{i+1/2}} Dc \frac{\partial \psi_k^i}{\partial x} dx, \\ k &= \overline{0, 1}. \end{aligned} \quad (3.3)$$

Для вычисления интегралов применяются квадратурные формулы Гаусса [21]. В вычислениях использовался двухточечный шаблон. В системах (3.2-3.3) при нахождении интегралов по границам ячеек необходимо вычислить потоковые значения величин c^Γ и ω_x^Γ . Эти значения предлагается вычислять аналогично тому, как это сделано для уравнения теплопроводности [22], используя стабилизирующие добавки:

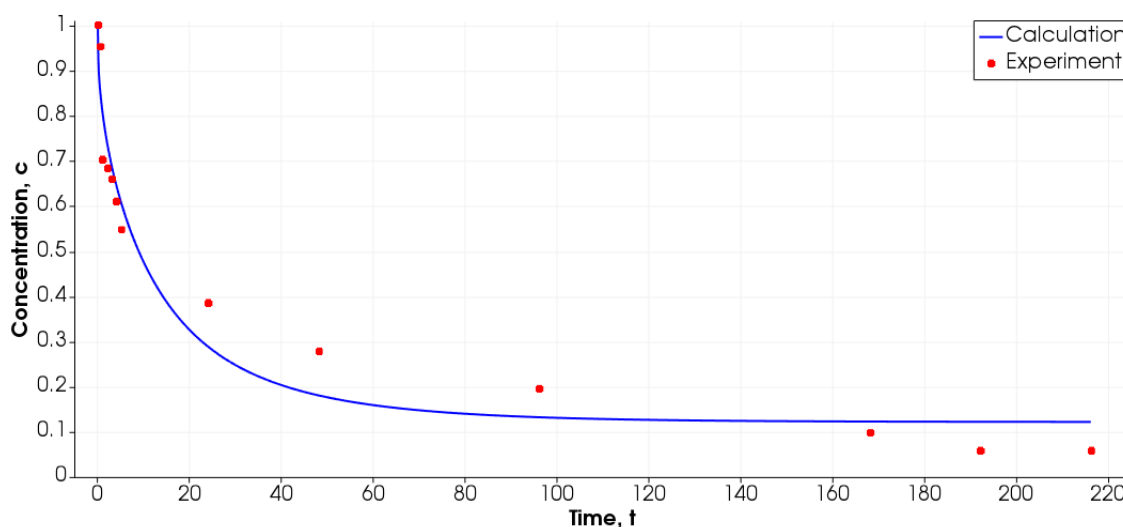
$$\begin{aligned} c^\Gamma|_{x=x_{i+1/2}} &= c_{0i}, \\ \omega_x^\Gamma|_{x=x_i} &= \omega_{x0i} + C_{11} (c_i|_{x=x_i} - c_{i-1}|_{x=x_i}). \end{aligned}$$

4. Численные результаты

Начальные данные задачи представляются в безразмерных величинах:

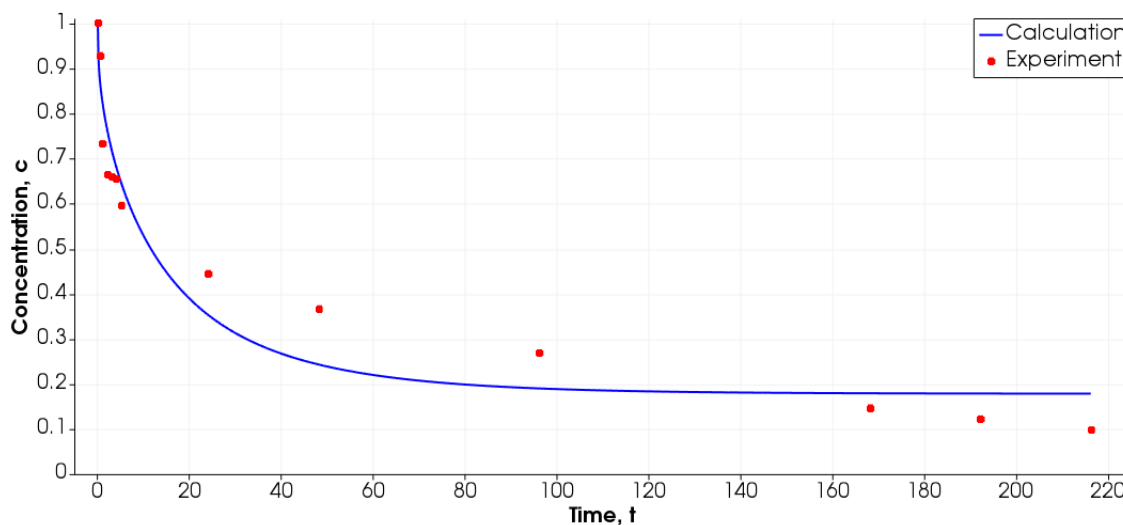
$$\begin{aligned} \frac{\partial c}{\partial t} &= D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}, & 0 < x < 1, & \quad 0 < t \leq 1, \\ c(x, 0) &= 1, & 0 \leq x \leq 1, \\ c(0, t) &= c(1, t) = 0, & t > 0. \end{aligned}$$

Результаты решения обратной задачи представлены в графиках изменения концентрации ЛВ в долях от начального значения в пленке в зависимости от времени проведения натурального эксперимента (в часах) для пленок амикацин-хитозан и цефазолин-хитозан (рис. 4.1 - 4.11).



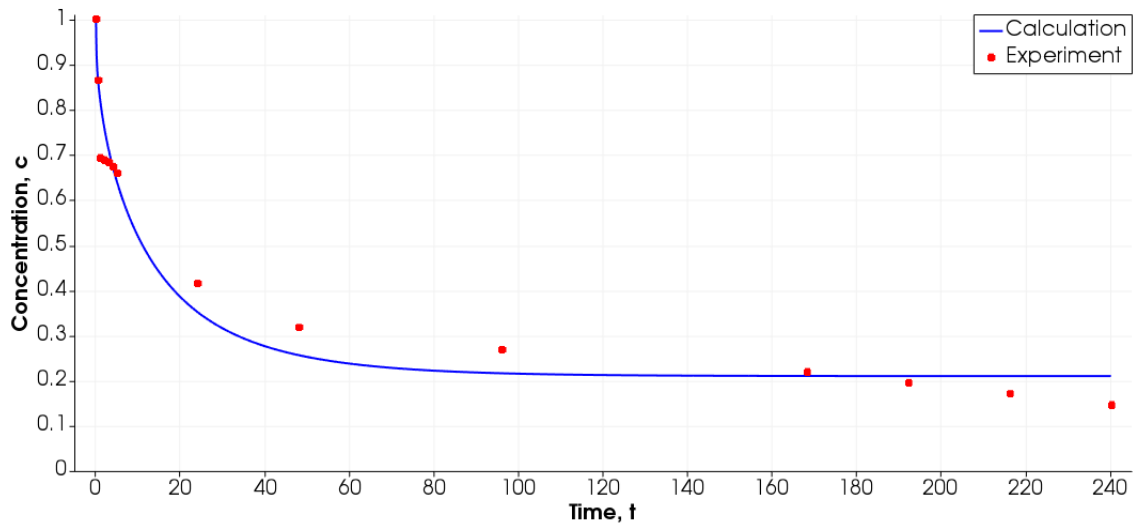
Р и с у н о к 4.1

График изменения концентрации АМС в пленке в зависимости от времени, состав АМС в пленке 0,01 моль на 1 моль ХТЗ, время изотермического отжига пленки 30 минут.



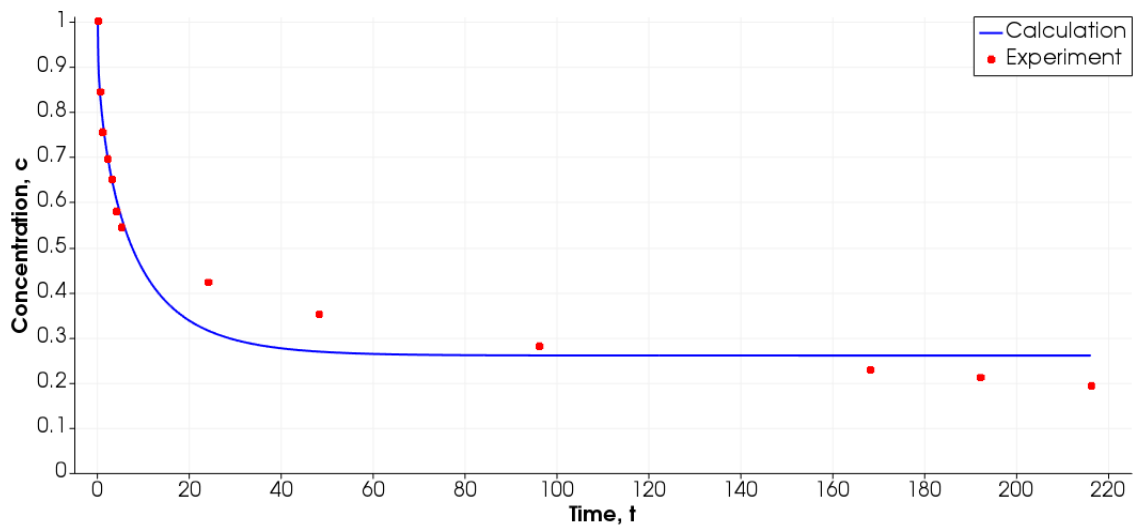
Р и с у н о к 4.2

График изменения концентрации АМС в пленке в зависимости от времени, состав АМС в пленке 0,01 моль на 1 моль ХТЗ, время изотермического отжига пленки 60 минут.



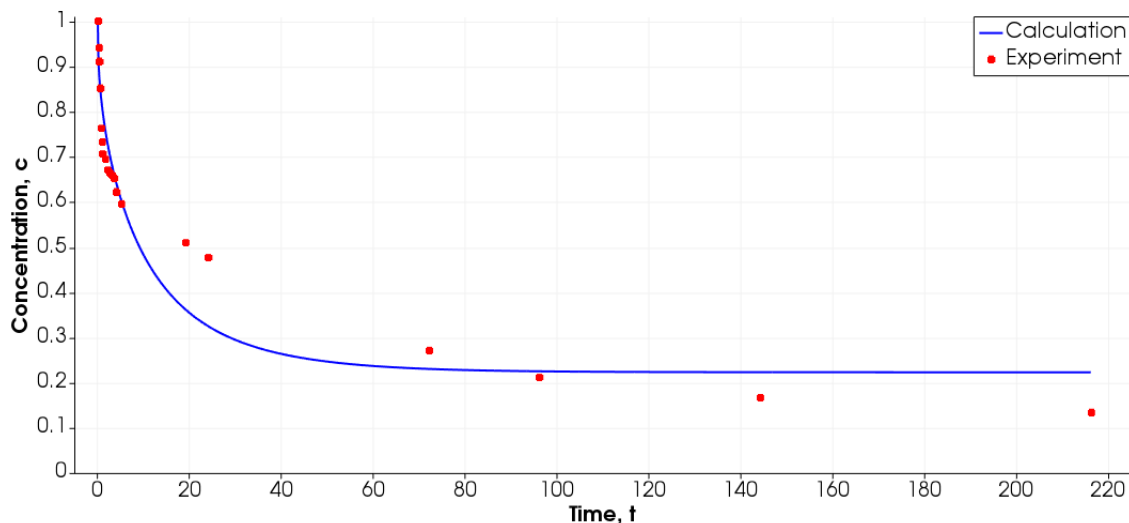
Р и с у н о к 4.3

График изменения концентрации АМС в пленке в зависимости от времени, состав АМС в пленке 0,01 моль на 1 моль ХТЗ, время изотермического отжига пленки 120 минут.



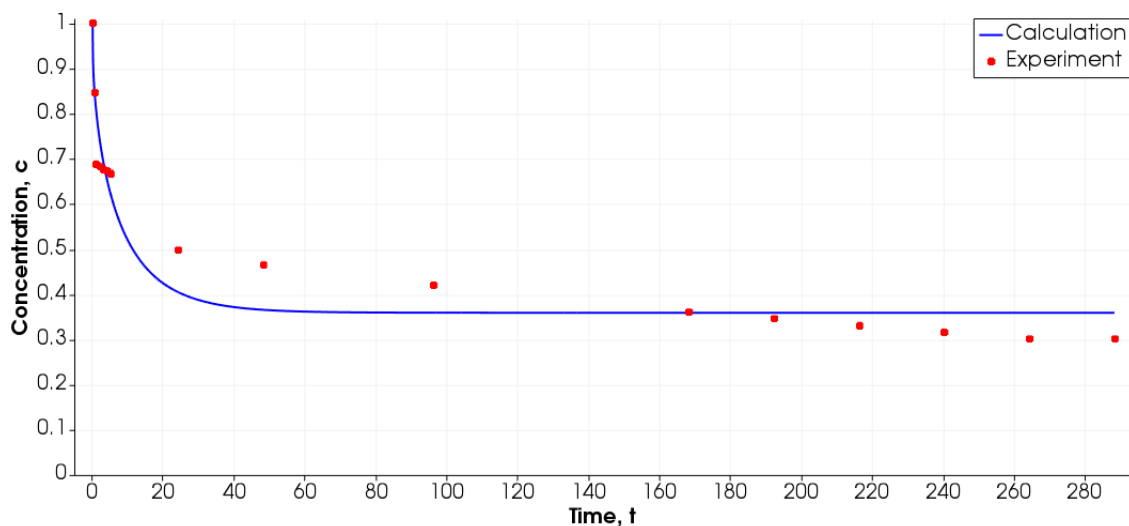
Р и с у н о к 4.4

График изменения концентрации АМС в пленке в зависимости от времени, состав АМС в пленке 0,05 моль на 1 моль ХТЗ, время изотермического отжига пленки 30 минут.



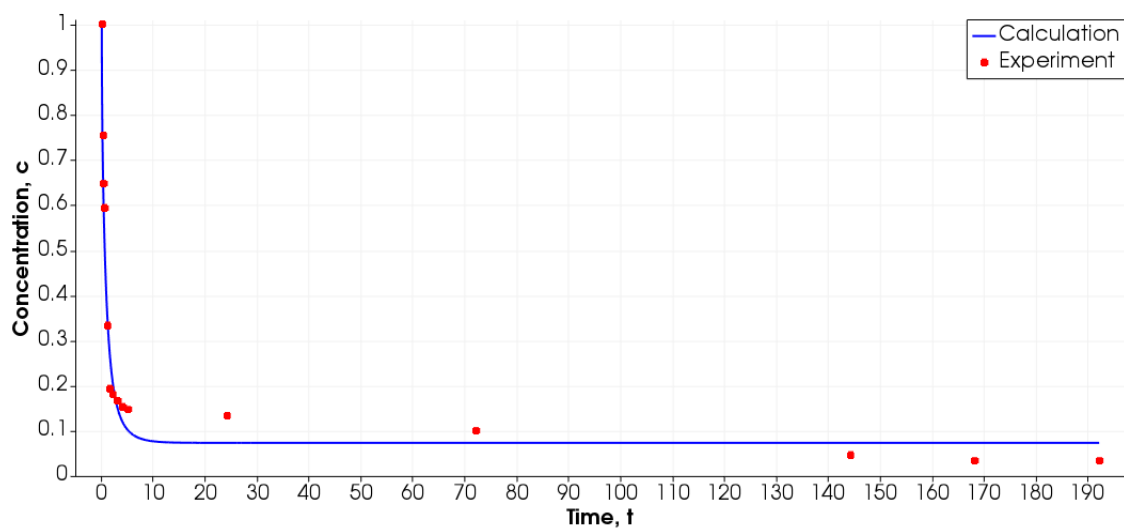
Р и с у н о к 4.5

График изменения концентрации АМС в пленке в зависимости от времени, состав АМС в пленке 0,1 моль на 1 моль ХТЗ, время изотермического отжига пленки 0 минут.



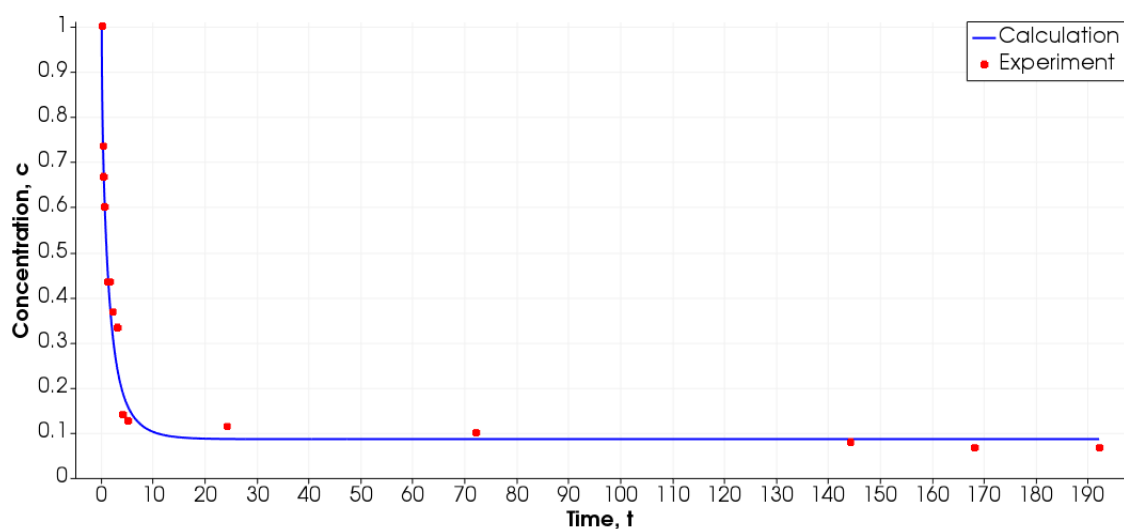
Р и с у н о к 4.6

График изменения концентрации АМС в пленке в зависимости от времени, состав АМС в пленке 0,1 моль на 1 моль ХТЗ, время изотермического отжига пленки 30 минут.



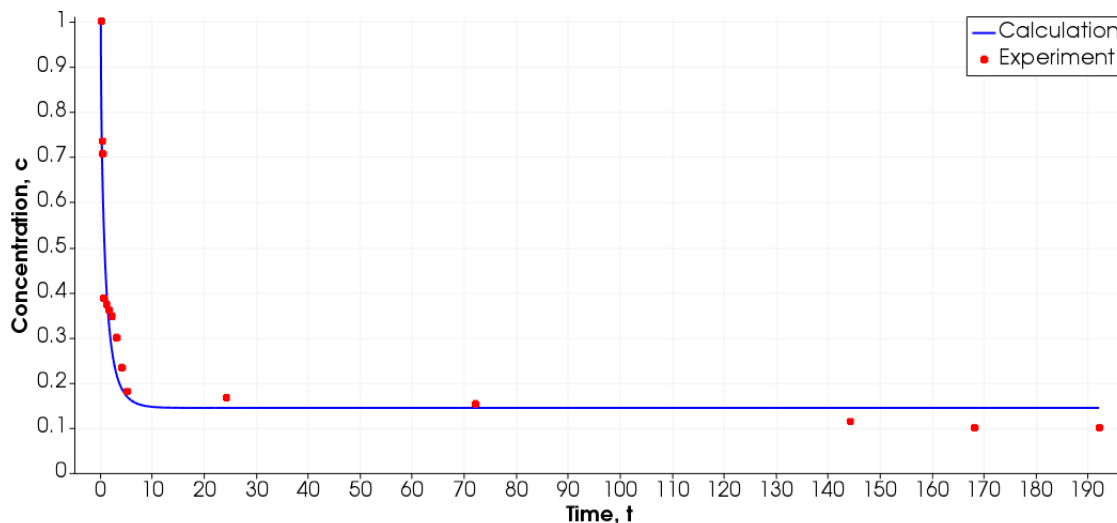
Р и с у н о к 4.7

График изменения концентрации ЦФЗ в пленке в зависимости от времени, состав ЦФЗ в пленке 0,01 моль на 1 моль ХТЗ, время изотермического отжига пленки 30 минут.



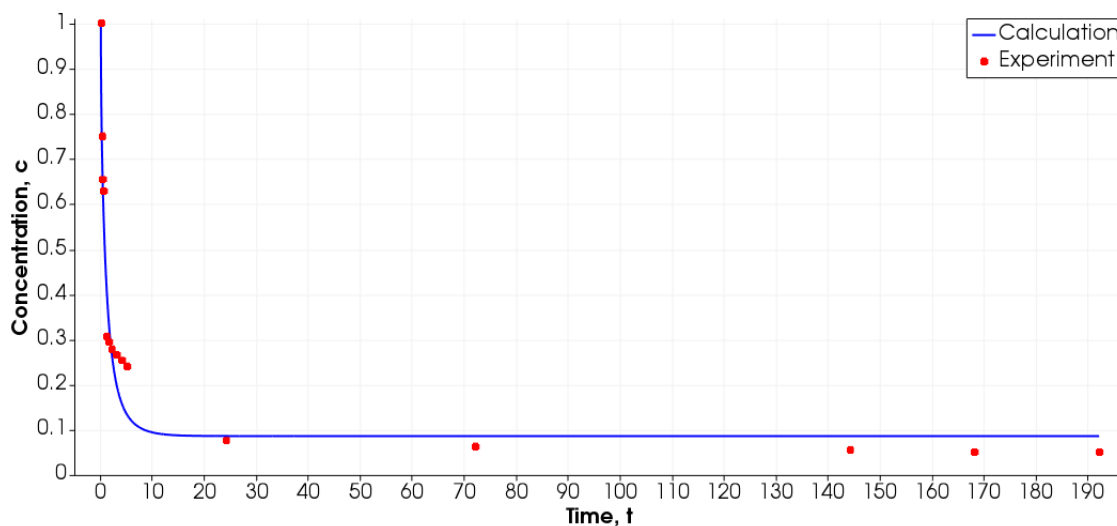
Р и с у н о к 4.8

График изменения концентрации ЦФЗ в пленке в зависимости от времени, состав ЦФЗ в пленке 0,01 моль на 1 моль ХТЗ, время изотермического отжига пленки 60 минут.



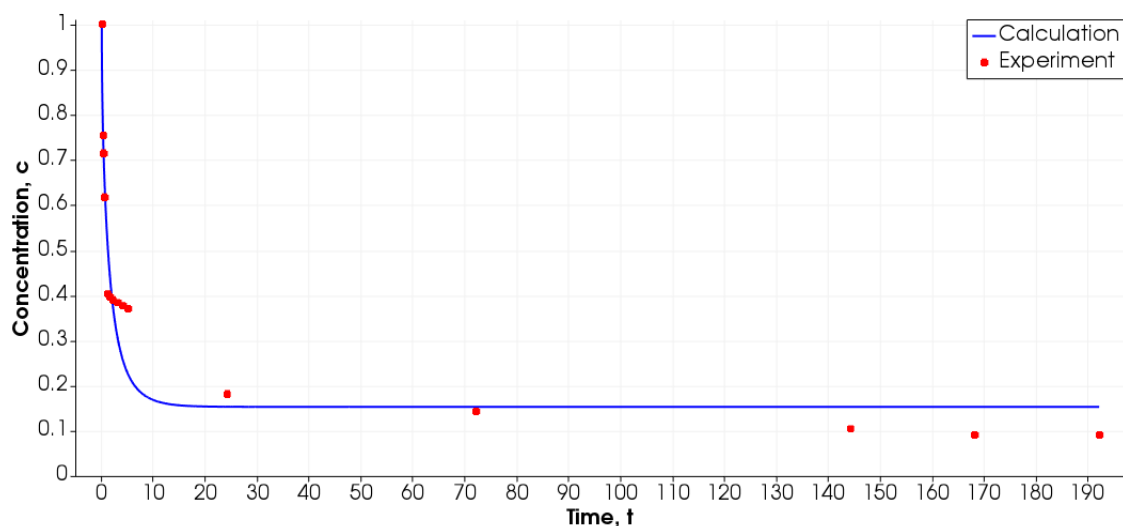
Р и с у н о к 4.9

График изменения концентрации ЦФЗ в пленке в зависимости от времени, состав ЦФЗ в пленке 0,01 моль на 1 моль ХТЗ, время изотермического отжига пленки 120 минут.



Р и с у н о к 4.10

График изменения концентрации ЦФЗ в пленке в зависимости от времени, состав ЦФЗ в пленке 0,05 моль на 1 моль ХТЗ, время изотермического отжига пленки 30 минут.



Р и с у н о к 4.11

График изменения концентрации ЦФЗ в пленке в зависимости от времени, состав ЦФЗ в пленке 0,1 моль на 1 моль ХТЗ, время изотермического отжига пленки 30 минут.

Рассчитанные значения коэффициентов диффузии и индексов корреляции для пленок представлены в таблице 1.

Таблица 1: Значения коэффициентов диффузии для представленных хитозановых пленок

Состав пленки	Концентрация ЛВ в пленке, моль/моль ХТЗ	Время изотермического отжига пленки, мин	D_0	t_0	Индекс корреляции
ХТЗ-ЦФЗ	1:0,01	30	17,6232	0,014	0,98869
ХТЗ-ЦФЗ	1:0,01	60	10,8158	0,021	0,99139
ХТЗ-ЦФЗ	1:0,01	120	15,5387	0,011	0,97104
ХТЗ-ЦФЗ	1:0,05	30	13,8281	0,016	0,97941
ХТЗ-ЦФЗ	1:0,1	30	8,8549	0,019	0,96559
ХТЗ-АМС	1:0,01	30	1,3314	0,142	0,97642
ХТЗ-АМС	1:0,01	60	1,0714	0,141	0,96978
ХТЗ-АМС	1:0,01	120	1,2817	0,105	0,98397
ХТЗ-АМС	1:0,05	30	1,7959	0,063	0,98273
ХТЗ-АМС	1:0,1	0	1,4127	0,091	0,96375
ХТЗ-АМС	1:0,1	30	1,8347	0,044	0,96479

5. Заключение

Как видно из результатов расчетов полученные численные данные хорошо согласуются с экспериментальными данными, при этом индекс корреляции расчетных и экспериментальных данных во всех экспериментах не ниже, чем 0.96. Дальнейшее сочетание

натурного и вычислительного эксперимента для новых наборов экспериментальных данных позволит уточнить математическую модель диффузии ЛВ из полимерных пленок и создать информационно-вычислительную аналитическую систему разработки эффективных лечебных полимерных плёнок. Проведенные вычислительные эксперименты показывают возможность применения разрывного метода Галёркина для решения обратных задач диффузии ЛВ из полимерных пленок.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Harrison K., *Introduction to polymeric drug delivery*, Woodhead Publishing Limited, Cambridge England, 2007, 33–56.
2. Bajpai A. K., Shukla S. K., Bhanu S., Kankane S., “Responsive polymers in controlled drug delivery”, *Progr. Polym. Sci.*, **33**:1 (2008), 1088–1118.
3. Jia Ala, *Processing of polymer-based systems for improved performance and controlled release*, PhD Thesis (London), 208 pp.
4. Vilar G., Tulla-Puche J., Albericio F., “Polymers and drug delivery systems”, *Current Drug Delivery*, **9**:4 (2012), 367–394.
5. Uhrich K. E., Cannizzaro S. M., Langer E. S., Shakesheff K. M., “Polymeric systems for controlled drug release”, *Chem. Rev.*, **10**:4 (1999), 3181–3198.
6. Shaik M. R., Korsapati M., Panati D., “Polymers in controlled drug delivery systems”, *Int. J. Pharm. Sci.*, **2**:4 (2012), 112–116.
7. Kumaresh S. Soppimath, Tejraj M. Aminabhavi, Anandrao E. Kulkarni, Walter E. Eudzinski, “Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices”, *J. of Controlled Release*, **70**:1 (2001), 1–20.
8. Кулиш Е. И., Шуршина А. С., Колесов С. В., “Особенности сорбции паров воды хитозановыми лекарственными пленками сетках”, *Журнал прикладной химии*, **86**:10 (2013), 1583–1590.
9. Кулиш Е. И., Шуршина А. С., Колесов С. В., “Особенности транспортных свойств лекарственных хитозановых пленок”, *Высокомолекулярные соединения. Серия А*, **56**:3 (2014), 282–288.
10. Кулиш Е. И., Шуршина А. С., Колесов С. В., “Транспортные свойства пленок хитозан – амикацин”, *Химическая физика*, **33**:8 (2014), 76–84.
11. Карамутлинова Г. Р., Губайдуллин И. М., Коледина К. Ф., Кулиш Е. И., Ильибаева А. К., “Математическое описание процесса диффузии в пленке хитозана”, *Журнал Средневолжского математического общества*, **17**:4 (2015), 87–95.
12. Скрябина К. Г., Вихоревой Г. А., Варламова В. П., *Хитин и хитозан: Получение, свойства и применение*, Наука, Москва, 2002, 368 с.
13. Губайдуллин И. М., Рябов В. В., Тихонова М. В., “Применение индексного метода глобальной оптимизации при решении обратных задач химической кинетики”, *Вычислительные методы и программирование: новые вычислительные технологии*, **12**:1 (2011), 137–145.

14. Емельянов В. В., Курейчик В. В., Курейчик В. М., *Теория и практика эволюционного моделирования*, Физматлит, Москва, 2003, 432 с.
15. Cockburn B., Shu C. W., “Runge-Kutta Discontinuous Galerkin Methods for Convection-Dominated Problems”, *J. Sci. Comp.*, **3** (2001), 173–261.
16. Bernardo Cockburn, “An Introduction to the Discontinuous Galerkin Method for Convection - Dominated Problems, Advanced Numerical Approximation of Nonlinear Hyperbolic Equations (Lecture Notes in Mathematics)”, **1697** (1998), 151–268.
17. Масыгин В. Ф., Бобренева Ю. О., Губайдуллин И. М., Жалнин Р. В., “Применение разрывного метода Галеркина для моделирования температурного поля в вертикальной скважине с трещиной гидроразрыва”, *Системы управления и информационные технологии*, **63**:1 (2016), 13–16.
18. Жалнин Р. В., Ладонкина М. Е., Масыгин В. Ф., Тишкин В. Ф., “Об одном способе решения уравнений диффузионного типа с помощью разрывного метода Галеркина на неструктурированной сетке”, *Журнал Средневолжского математического общества*, **16**:2 (2014), 7–13.
19. Жалнин Р. В., Масыгин В. Ф., Панюшкина Е. Н., “О применении разрывного метода Галеркина для численного решения двумерных уравнений диффузионного типа на неструктурированных разнесенных сетках”, *Современные проблемы науки и образования*, 2013, № 6, URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=10929>.
20. Bassi F., Rebay S., “A High-Order Accurate Discontinuous Finite Element Method for the Numerical Solution of the Compressible Navier–Stokes Equations”, *J. Comput. Phys.*, **131** (1997), 267–279.
21. Li B. Q., *Discontinuous finite elements in fluid dynamics and heat transfer*, Springer, Berlin, 2006, 578 pp.
22. Arnold D. N., Brezzi F., Cockburn B., Marini L. D., “Unified analysis of discontinuous Galerkin methods for elliptic problems”, *SIAM Journal on Numerical Analysis*, **29** (2002), 1749–1779.

Дата поступления 12.05.2016

Application of the DG method for solution of inverse problem of medicine diffusion out from the chitosan film

© I. M. Gubaydullin⁶, R. V. Zhalnin⁷, V. F. Masyagin⁸, V. F. Tishkin⁹,
A. S. Shurshina¹⁰

Abstract. In the work a numerical method based on the discontinuous Galerkin method is proposed to solve the inverse problem of finding the diffusion coefficient using a genetic algorithm. Series of numerical experiments with field data for various calcination temperature of the film with different chitosan drug composition were set.

Key Words: diffusion-type equations, discontinuous Galerkin method, inverse problem, genetic algorithm

⁶ Senior researcher of laboratory of mathematical chemistry, Institute of Petrochemistry and Catalysis, RAS, Ufa; irekmars@mail.ru.

⁷ Head of Department of Applied Mathematics, Differential Equations and Theoretical Mechanics Chair, Mordovian State University after N. P. Ogarev, Saransk; zhalnin@gmail.com.

⁸ Lecturer of Applied Mathematics, Differential Equations and Theoretical Mechanics Chair, Mordovian State University after N. P. Ogarev, Saransk; vmasyagin@gmail.com.

⁹ Deputy Director for Science of the Institute of applied mathematics by name M. V. Keldysh of RAS, Moscow; v.f.tishkin@mail.ru.

¹⁰ Senior lecturer of the department of high-molecular compounds and general chemical technology, Bashkir State University, Ufa; anzhela_murzagil@mail.ru.