



Die mathematische Modellierung und Simulation der Vorgänge im Körper nach Verabreichung eines Medikaments (z. B. Absorption, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung), die sogenannte Pharmakokinetik sowie die sogenannte Pharmakodynamik, die untersucht, inwieweit die Medikamentenkonzentration zu einem medizinisch sichtbaren Effekt führt, spielen bei der Entwicklung von Medikamenten eine immer größere Rolle.

FRAUNHOFER-CHALMERS RESEARCH CENTER FOR INDUSTRIAL MATHEMATICS FCC

- **GEOMETRIE UND BEWEGUNGSPLANUNG**

Software-Entwicklung für die Bewegungsplanung von Robotern und Simulation flexibler Kabel

- **COMPUTATIONAL ENGINEERING UND DESIGN**

Numerische Methoden und Simulationstools für die Bereiche Hydrodynamik, Strukturdynamik und Elektromagnetismus

- **SYSTEM- UND DATENANALYSE**

Software-Entwicklung für dynamische Systeme, Prognose und Kontrolle, Bild- und Videoanalyse, Statistik und Quality Engineering





Das FCC bietet Vertragsforschung, Service, Algorithmen und Software basierend auf modernen mathematischen Methoden im Bereich der Modellierung, Simulation und Optimierung (MSO) und liefert hierbei industrielle Innovationen für Produkte und Produktionssysteme. Im Jahr 2015 konnte dies mit zahlreichen Kunden aus der Automobil- und Fahrzeugindustrie, Meteorologie, der Pharmaindustrie, der Holz- und Papierherstellung sowie Elektronikindustrie unter Beweis gestellt werden. Beispiele hierfür sind die Simulation und Optimierung computergesteuerter Klebstoff-Stationen, die Simulation der Ergonomie in der Montageplanung, die Modellierung und Simulation der Zusammensetzung verschiedener Medikamente sowie deren Verabreichung und Wirkung, die Off-line-Programmierung robotergesteuerter Inspektionssensoren und die Simulation der feuchtigkeitsbedingten Randwelligkeit von Kartonagen.

Im Laufe des Jahres 2015 haben wir über vierzig Projekte für Kunden aus der Industrie und zwanzig Projekte, die von öffentlichen Forschungsagenturen wie SSF, VINNOVA und der EU finanziert wurden, bearbeitet. Seit dem letzten Jahr zeigen die Gesamterträge einen Anstieg um fast fünf Prozent; die Industrieerträge liegen bei 44 Prozent. Unsere Arbeit und Technologien unterstützen Kunden aus aller Welt, sei es Schweden, Deutschland, USA, Finnland, Dänemark, Japan, Israel, Korea, Großbritannien oder China.

Dennoch ist das volle Nutzungspotenzial der angewandten Mathematik in der Industrie noch lange nicht ausgeschöpft. Neue Technologien in Verbindung mit weiteren Anstrengungen im Marketing und Verkauf werden unser Wachstum im Jahr 2016 und später hoffentlich weiter vorantreiben.

2015 konnten wir acht neue Kolleginnen und Kollegen aufnehmen. Zudem arbeiteten dreizehn Studenten der Chalmers University als wissenschaftliche Hilfskräfte bei uns; weitere sechs Chalmers-Studenten fertigten ihre Master-Thesis am FCC an. Um auf lange Sicht für unsere Kunden und Arbeitgeber attraktiv zu bleiben, sind die wissenschaftlichen Aktivitäten des FCC sehr wichtig; diese manifestieren sich unter anderem in der Veröffentlichung von über dreißig wissenschaftlichen Papers im vergangenen Jahr.

Von großem Vorteil für das FCC ist die Möglichkeit der langfristigen Zusammenarbeit mit Fraunhofer und Chalmers. Die Kooperation und der Austausch von Projekten mit dem ITWM umfassten im Jahr 2015 eine große Anzahl an Themen, beispielsweise Dynamik, Biomechanik, die Simulation flexibler Systeme, die Simulation von Lackiervorgängen, Positionsverfolgungssysteme, die Optimierung von Produktkonfigurationen, die Simulation ultraschneller Elektronik sowie Big-Data-Analysen. Zusätzlich haben wir auch unsere Kooperation mit anderen Fraunhofer-Instituten ausgeweitet.

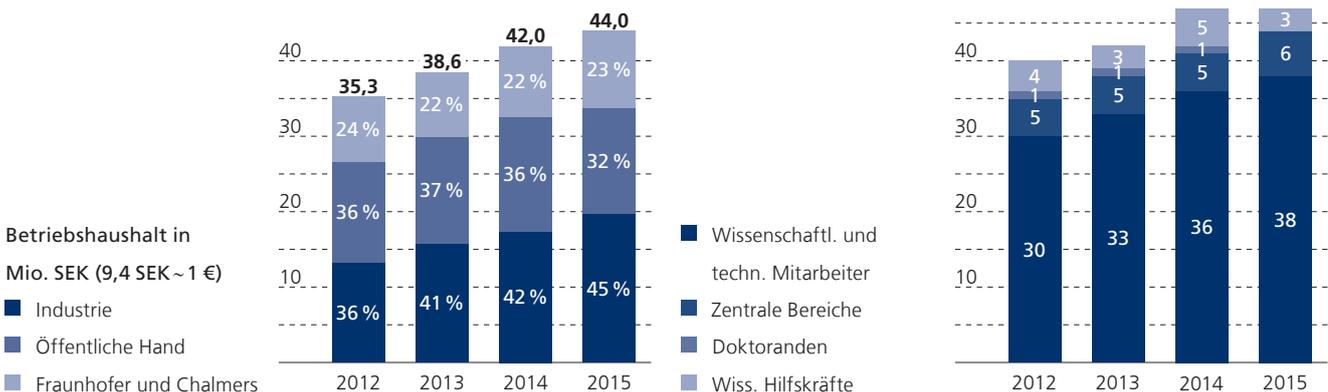


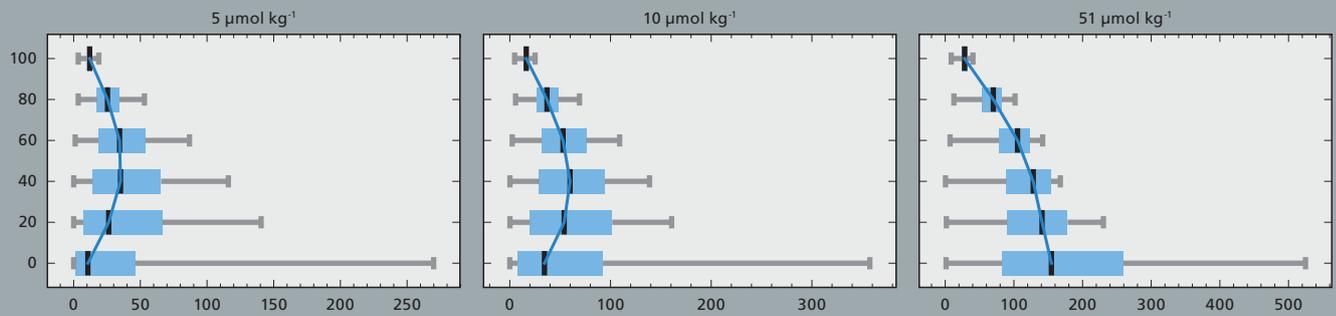
Die gut etablierte Zusammenarbeit mit Chalmers-Zentren und Fachabteilungen umfasste im Jahr 2015 Projekte, Fördermittelanträge, Gastvorlesungen, Programme für Doktoranden und Masterstudenten des Wingquist Laboratories; Themen waren zum Beispiel Produkt- und Produktionsentwicklung, System- und synthetische Biologie, Fluidodynamik und Medizintechnik. Das FCC ist auch aktiv auf dem Gebiet der Materialwissenschaften und der Life Sciences.

Im Mai 2015 wurde das FCC von einem internationalen Komitee evaluiert; die Komitee-Mitglieder wurden durch Fraunhofer und Chalmers ausgewählt. Ihre Aufgabe war die Analyse der wissenschaftlichen und ökonomischen Entwicklung sowie die künftige Strategie des FCC. Die erfolgreiche Bewertung zeigte, dass sich das FCC seit seiner Gründung im Jahr 2001 zu einer exzellenten Forschungseinrichtung entwickelt hat und alle Ziele erreicht oder sogar übertroffen wurden.

Gestärkt durch diese erfolgreiche Evaluation und zusätzliche Unterstützung von bzw. Zusammenarbeit mit unseren Gründern werden wir unsere herausfordernde aber umso lohnenswertere Arbeit fortsetzen und als schwedisches Zentrum für Industriemathematik etablieren, welches dem Fraunhofer-Modell mit einem hohen Maß an Auftragsforschung und der Beschäftigung mit vorwettbewerblichen Forschungsfragen gerecht wird.

Dr. Johan Carlson
Leiter des FCC





1

MODELLIERUNG UND SIMULATION DER PRÄDIKTIVEN WIRKSTOFFFORSCHUNG UND -ENTWICKLUNG

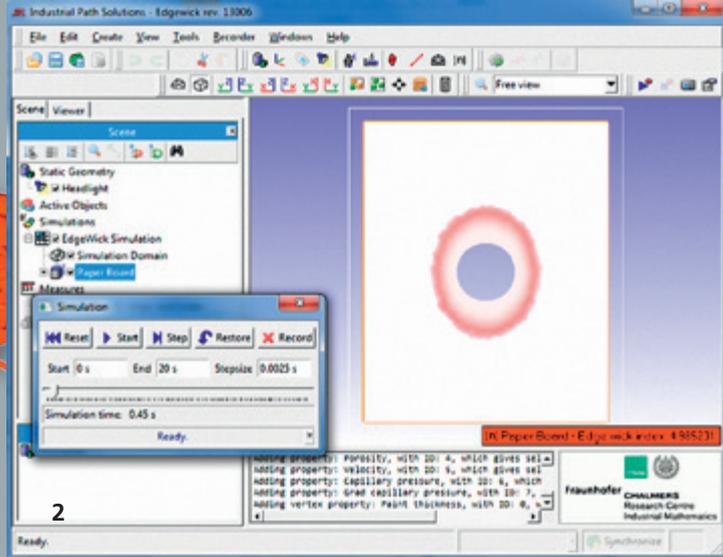
1 *Auswirkung der Schwere der Krankheit auf Ausmaß und Variabilität der Erholung: Der Umfang der Erholung nach Beendigung einer 300-minütigen Infusion wurde als höchste Konzentration der erzielten NEFA quantifiziert, ausgedrückt in Prozent oberhalb der Baseline für verschiedene Schweregrade der Krankheit (0% – 100%) unter Verwendung von Box- und Whisker-Plots.*

Modellierung und Simulation können in der Arzneimittelforschung und -entwicklung helfen, das Potenzial von Präparaten zu beurteilen. Die Arbeit des FCC zielt darauf ab, den Modellierungs- und Simulationsprozess in der modellbasierten Arzneimittelforschung und -entwicklung darzustellen und zu rationalisieren, um sowohl die Geschwindigkeit der Modellentwicklung als auch die Aussagekraft künftiger Modelle zu verbessern. Das war Gegenstand eines dreijährigen Projektes mit AstraZeneca. Die mathematische modellbasierte Analyse experimenteller Daten über Aufnahme, Verteilung und Absonderung neuartiger Präparate sowie über ihre pharmakologische Wirkung wird sowohl in vorklinischen Studien als auch in der medizinischen Translation verwendet, um Dosierungspläne für klinische Studien rationell zu erstellen. Bereits existierende Daten und Modelle werden jedoch zu selten benutzt, um Antworten auf Fragen integrativen Charakters zu finden. Hier kann die Meta-Analyse bereits existierender Studien angewandt werden. Die Quantifizierung der Unsicherheit ist ein anderes wichtiges Thema, wenn zu wenige geeignete Tools und Techniken zum Einsatz kommen.

Um die Wirkung von Medikamenten bei der Skalierung von gesunden zu kranken Personen vorherzusagen, ist eine gemeinsame Analyse der Daten gesunder und kranker Tiere von Interesse. Ziel einer während dieses Projekts durchgeführten Meta-Analyse war es zu bestimmen, wie Krankheiten als Reaktion auf Verabreichung von Nikotinsäure die Konzentration von nicht-veresterten Fettsäuren (NEFA) beeinflussen, und diese Wirkung mit einer kombinierten Analyse zu quantifizieren, bei der die Datensätze sowohl normalgewichtiger als auch fettleibiger Ratten verwendet wurden. Die große Mehrheit der heutigen PKPD-Modelle kann nicht mit der Unsicherheit in der Modelldynamik umgehen. Die sogenannte nichtlineare gemischte Effekte-Modellierung (NLME) trägt der Variabilität und Unsicherheit Rechnung, sowohl in als auch zwischen den modellierten Subjekten. Wir haben untersucht, wie man Unsicherheit auch in die Modelldynamik bei der NLME-Modellierung aufnehmen kann. Somit werden verlässlichere Schätzmethoden zur Verfügung gestellt sowie die Möglichkeit, eine Fehleinschätzung zu erkennen und zu quantifizieren. Wir haben einen Sensitivitätsgleichungs-basierten Parameterschätzungs-Algorithmus für NLME-Modelle entwickelt, der Sensitivitätsgleichungen zur Bestimmung von Gradienten sowohl für die Optimierung der individuellen zufälligen Wirkungsparameter als auch für die Optimierung der festen Wirkungsparameter für die Population verwendet. Der Algorithmus kann auf Modelle angewandt werden, die auf ODEs sowie auf SDEs basieren. Aufgrund seiner hohen Genauigkeit bei der Gradientenbestimmung weist der neue Algorithmus mehr Zuverlässigkeit und Konvergenz auf in Situationen, in denen die aktuelle Standardsoftware der Branche, wie z.B. NONMEM, versagt.



1



2

ISOP – INNOVATIVE SIMULATIONSVERFAHREN FÜR PAPIER

Ziel des Projekts ist die Entwicklung neuer Tools zur Simulation der Papier- und Kartonagenherstellung, die auf Mikrostrukturmodellen von Fasernetzen beruhen. Partner sind die Unternehmen AkzoNobel Pulp and Performance Chemicals, Albany International, Stora Enso und Tetra Pak.

Die Hauptinnovation des ISOP-Projektes besteht darin, dass nun Simulationen zur Mikrostruktur von Fasergeweben möglich sind, was folglich die Bestimmung makroskopischer Eigenschaften von Materialien wie Karton oder Pappe mit industriell relevanter Genauigkeit ermöglicht. Hierdurch konnten enorme Fortschritte hinsichtlich des fundamentalen Verständnisses im Papierherstellungsprozess erzielt werden. Dies ist besonders wichtig, um Produkte mit erhöhter Funktionalität, aber gleichzeitig geringerem Material- und Energieverbrauch bei der Entwicklung konzipieren zu können. Unsere Bemühungen konzentrieren sich auf die Entwicklung eines Simulationstools, mit dem der Papierherstellungsprozess in der Siebpartie und die Widerstandsfähigkeit der Pappe, abhängig von Zellstoffart, chemischen Eigenschaften sowie Herstellungsbedingungen dargestellt werden kann.

Auf lange Sicht können Kartonverpackungen mit besseren funktionalen Eigenschaften entwickelt werden. Die Software basiert auf einem objekt-orientierten C++-Frame und besteht aus den folgenden, eng miteinander verbundenen Modulen: **PaperGeo** zur virtuellen Strukturgenerierung, **IBOFlow** zur Simulation von Fließ-Eigenschaften und **LastFEM** zur Simulation der strukturellen Dynamik. Die **IPS**-Plattform wird generell für das Pre- und Post-Processing genutzt.

Nach dem Starten der Tetra Brik Aspetic-Füllmaschine füllt sich die Wanne nach einem kurzen Stopp mit einer Mischung aus Wasser und Peroxid und die Flüssigkeit beginnt die obere Schicht des Kartons zu durchdringen. Die Penetrationstiefe darf nur einige wenige Millimetern betragen, da die Packung sonst durchweichen und auslaufen würde, was wiederum die sterile Umgebung der Füllmaschine zerstören würde. Die Durchlässigkeit des Materials hängt ab von den Fasereigenschaften, chemischen Zusatzstoffen, Blattstruktur und anderen Prozessparametern.

Um die Randdurchdringung simulieren zu können, wurde ein Multiscale Framework entwickelt. Die mikroskalären stochastischen Darstellungen der Papier-Mikrostruktur wurden in PaperGeo generiert. Ein Poren-Morphologie-Modell sowie einphasige Strömungssimulationen ergänzen diese in der Makroskalierung. Zweiphasige Porous Media-Flow-Simulationen geben jeweils die Durchdringungstiefe der Flüssigkeit in Abhängigkeit zur Zeit als Funktion an. Dieses Multiscale Framework zeigt eine ausgezeichnete Übereinstimmung mit stationären Edge-Wicking-Experimenten.

1 Stochastische Darstellung von Papier-Mikrostrukturen mit dem PaperGeo-Modul der Software GeoDict

2 Screenshot der Software IPS ISOP Edge Wicking: Die Simulation zeigt die Penetration einer Flüssigkeit durch ein Kartonloch.