This project has received funding from the Eurostars-2 joint programme with co-funding from the European Union Horizon 2020 research and innovation programme

Schlussbericht zum Vorhaben

„Entwicklung generalisierbarer Testverfahren und Verifikationsmethoden für miniaturisierte aktive Implantate“

im Rahmen des Eurostars Projekts

E! 114503 SEALANT

„Entwicklung und Test von Verkapselungstechnologien für innovative miniaturisierte aktive Implantate“

Thoralf Herrmann, Peter Jones

NMI Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut
Markwiesenstr. 55,
72770 Reutlingen

Das diesem Bericht zugrunde liegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei der Autorin / beim Autor.

Förderkennzeichen: 01QE2039B
Projektlaufzeit: 01.10.2020 – 31.03.2024

Kurzdarstellung des Projektes

Aufgabenstellung

Das Ziel des Projektes SEALANT war die Entwicklung einer Dünnfilm-basierten hermetischen Verkapselungstechnologie für miniaturisierte, medizinische Implantate.

Das Ziel des Teilvorhabens am NMI war die Entwicklung eines Prüfverfahrens für die Abschätzung der Lebensdauer der miniaturisierten Implantate. Das entwickelte Verfahren sollte auch auf andere Produkte anwendbar sein, also über die Anwendung bei den Demonstratoren im Projekt hinausgehen. Mit dem Prüfverfahren durchgeführte Messungen sollten sowohl Aufschluss über die Eignung der entwickelten Verkapselungen geben als auch über die Zuverlässigkeit des Prüfverfahrens selbst.

Wissenschaftlicher und technischer Stand zum Zeitpunkt der Antragstellung

Die Erforschung neuartiger Therapien und Diagnosemethoden mittels Mikroimplantaten war bereits ein wichtiges Geschäftsfeld des NMI, ebenso wie vielseitige Prüfungen von Produkten auch aus der Medizintechnik. Die automatisierte Messung von Prüfkörpern in einem komplexen experimentellen Aufbau, sowie die Analyse der erfassten Messwerte gehören zum Kompetenzfeld des NMI und waren daher eine gute Grundlage zur erfolgreichen Durchführung des Projektes.

Ablauf des Vorhabens

Ausgehend von den bisherigen Erfahrungen im Konsortium wurden in Arbeitspaket 2 und 3 Prüfmethoden entwickelt, anhand derer die Eignung der Verkapselungsverfahren für aktive medizinische Implantate untersucht werden sollte. In AP 2 standen die Prüfkörper und Demonstratoren im Vordergrund, in Arbeitspaket 3 die Testverfahren.

Die Messung der elektrischen Eigenschaften von Teststrukturen wurde eingesetzt, um Delamination und Eintritt von Wasser zu erkennen. Wechselstrommessungen waren für eine kontinuierliche Beobachtung geeignet. Die optische Transparenz wurde vor und nach Belastungstests untersucht.

Für relevante Ergebnisse in überschaubaren Zeiträumen mussten Methoden der beschleunigten Alterung angewandt werden: elektrische Belastung mit Spannungen und Strömen, die mindestens denen der Anwendung entsprachen. Alle Messungen fanden in Elektrolyten, die das Milieu im Körper simulierten, bei 37°C statt.

Wesentliche Ergebnisse

Innerhalb des Teilvorhabens wurde ein Prüfstand entwickelt, mit dem die Stabilität von Verkapselungsschichten im Langzeitexperiment untersucht werden konnte. Der Prüfstand ermöglichte automatische Messungen von Prüfkörpern bei elektrischer Beaufschlagung unter körpernahen Bedingungen.

Mit dem aufgebauten und funktionierenden Prüfstand wurden Prüfkörper aus verschiedenen Materialien mit unterschiedlichen Verkapselungsschichten im Langzeitexperiment untersucht. Anschließend wurde aus den Messwerten eine Aussage zur Güte unterschiedlicher Verkapselungsmethoden getroffen.

Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen.

Da Arbeitspaket 3 eng mit dem Arbeitspaket 2 zusammenhing, war ein regelmäßiger Daten- und Informationsaustausch zwischen den Partnern und insbesondere den Leitern der Arbeitspakete IMTEK und NMI obligatorisch.

Basierend auf den geplanten Testmethoden wurden von den Projektpartnern elektrische Teststrukturen mit kapazitiven und resistiven Leiterbahnen bereitgestellt.

This project has received funding from the Eurostars-2 joint programme with co-funding from the European Union Horizon 2020 research and innovation programme

Schlussbericht zum Vorhaben

„Entwicklung generalisierbarer Testverfahren und Verifikationsmethoden für miniaturisierte aktive Implantate“

im Rahmen des Eurostars Projekts

E! 114503 SEALANT

„Entwicklung und Test von Verkapselungstechnologien für innovative miniaturisierte aktive Implantate“

Thoralf Herrmann, Peter Jones

NMI Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut
Markwiesenstr. 55,
72770 Reutlingen

Das diesem Bericht zugrunde liegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei der Autorin / beim Autor.

Förderkennzeichen: 01QE2039B
Projektlaufzeit: 01.10.2020 – 31.03.2024

Eingehende Darstellung der Projekt Umsetzung

1 Geleistete Arbeit und erzielte Ergebnisse

1.1 Definition der Testmethoden, Probenspezifikation und Entwurf der Experimente (AP 3)

Im ersten Teil des Projekts war es die Aufgabe des NMI´s, nach ausgiebiger Recherche geeignete Testmethoden zu definieren und zu planen.

Die Prüfung herkömmlicher hermetischer Gehäuse ist gut etabliert, und für aktive medizinische Implantate gibt es seit Jahrzehnten Prüfstandards. Die Methoden können weder auf Polymerverkapselungen noch auf Gehäuse im Chipmaßstab angewendet werden. Testmethoden, die für MEMS oder mikroelektronische Geräte geeignet sind, können nur teilweise für Implantate verwendet werden. Einen umfassenden Überblick gibt D.J. Edell in (Dhillon und Horch 2004).

Aus diesem Grund sollte am NMI ein Prüfstand zur Analyse der Langzeitstabilität von flexiblen Verkapselungen weiterentwickelt werden.

Ausführlicher kann dies im Deliverable 3.1 auf der EUREKA Plattform nachgelesen werden.

Mit Hinblick auf Arbeitspaket 3.2 sollte zu den in Abbildung 1 zu sehenden Prüfkörpern der passende Prüfstand entwickelt werden. Außerdem war es Aufgabe des NMIs die Umgebungsbedingungen zu definieren und ein passendes Testprotokoll zu beschreiben.

Aufbau der Prüfkörper und Prüfbedingungen

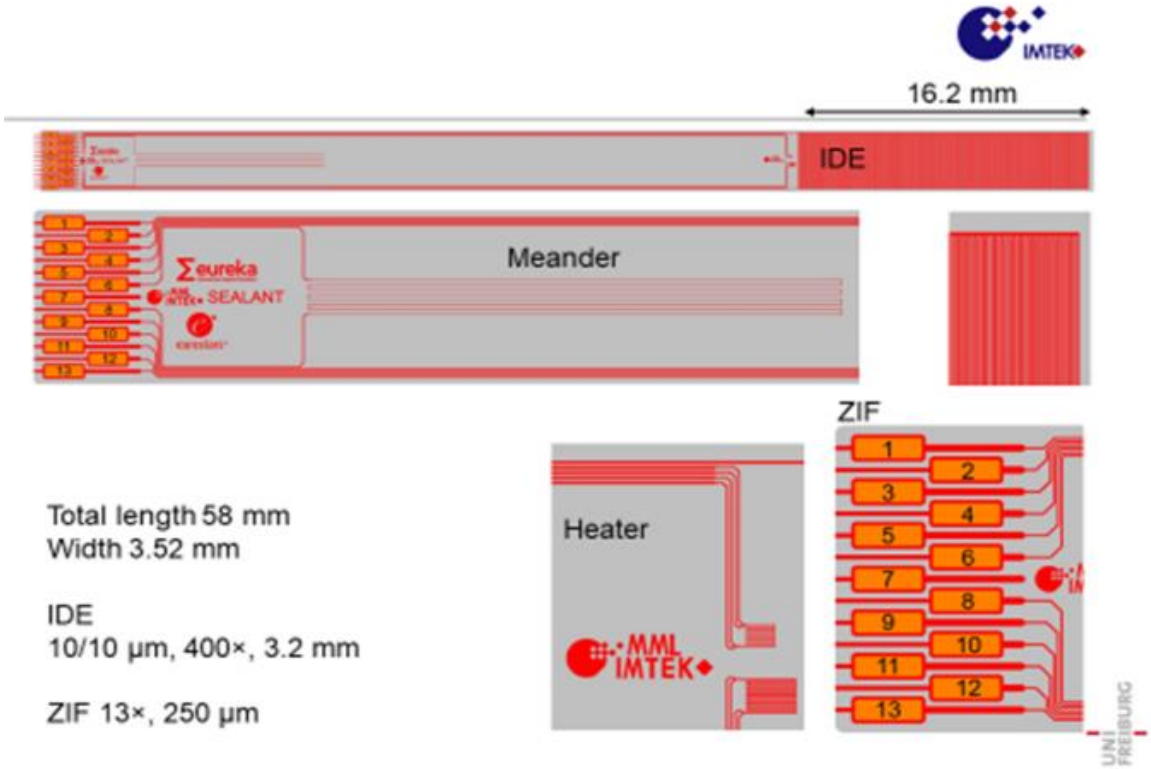

Abbildung 1: Prüfkörper mit unterschiedlichen Teststrukturen. Details in Deliverable 2.2

Die Prüfkörper (Abbildung 1) bestehen aus:

- Interdigitalelektroden (IDE)
- Mäanderstruktur
- Zwei Heizelemente → Mäanderstruktur mit 4 Anschlüssen
- Kontaktpads zum Anschließen eines ZIF-Steckers

Die Prüfbedingungen sind:

- 37 °C → Körpertemperatur
- Phosphatgepufferte Salzlösung → die meisten Fehlermechanismen wie z.B.: Korrosion werden dadurch hervorgerufen
- Elektrische Stimulation

Planung der elektrischen Messungen

Die Messung von Widerstandswerten mit einem Voltmeter ist geeignet, um grobe Beschädigungen an Leiterstrukturen festzustellen, die beispielsweise beim Einbau von Implantaten entstehen können.

Für die Prüfung der Heizelemente und Interdigitalelektroden während der geplanten Langzeitexperimente bieten die elektrochemische Impedanzspektroskopie (EIS) und 4-Draht-Widerstandsmessungen (4WR) deutlich bessere und genauere Messverfahren (Abbildung 2, rechts).

Die Elektroden erfüllen die Funktionen:

- Mäanderstruktur → Kontrolle der Funktion der Probe vor und nach dem Einbau in den Gummistopfen und den Prüfaufbau
- Interdigitalelektrode () → jede Delamination oder Degradation wird als Abnahme der Impedanz zwischen den Elektroden der IDE zu sehen sein (Abbildung 3)
- Heizer → stellt die thermische Belastung der µLEDs dar, um die Wirkung der Wärme auf die Verkapselung zu messen. Brüche der Leitungen haben eine Zunahme, Kurzschlüsse ggf. eine Abnahme des Widerstandes zur Folge (Abbildung 3)
- Bad-Elektrode → Messungen gegen eine Badelektrode können Defekte der Verkapselung zum Prüfmedium hin aufdecken (Abbildung 3)

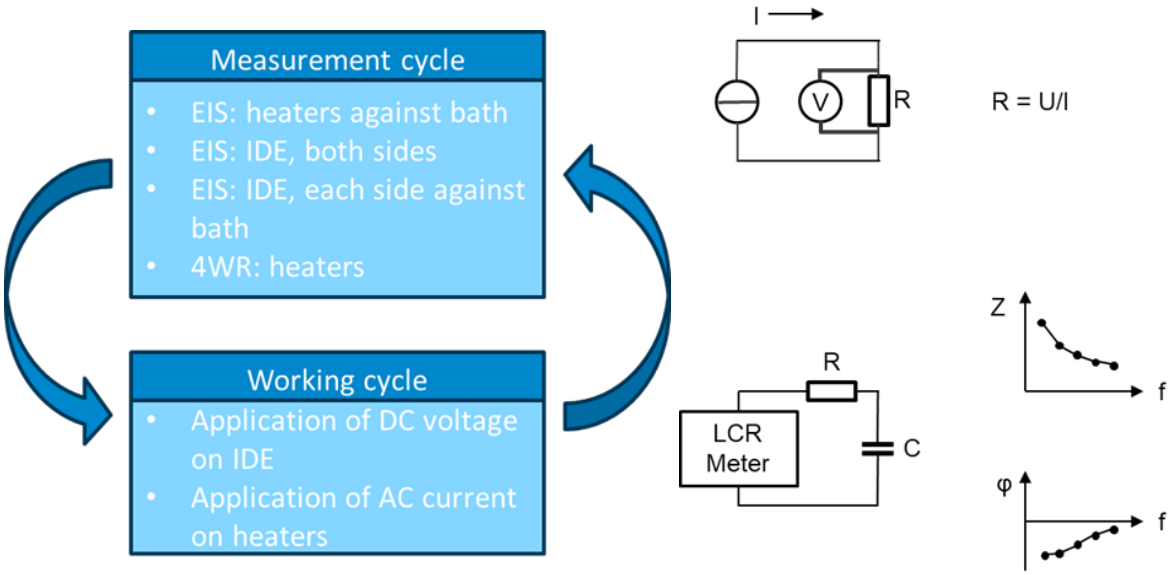

Abbildung 2: Prüfprotokoll mit elektrischen Messungen im Prüfstand (links) und verwendete Messverfahren (rechts)

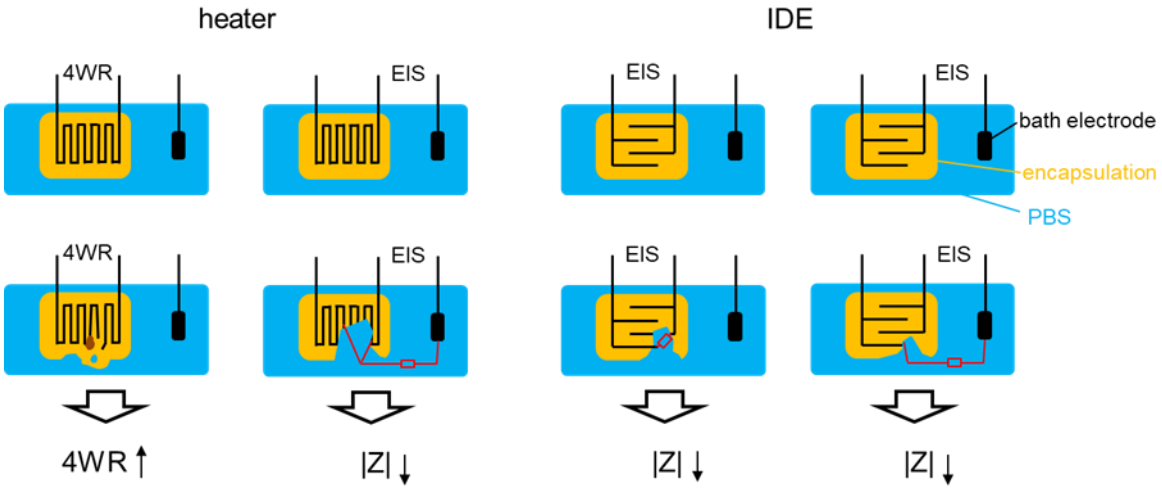

Abbildung 3: Erwartete Auswirkung von Defekten auf die Widerstands- und Impedanz Werte

Entwurf des Schaltungskonzeptes

Zur automatisierten individuellen Kontaktierung der Prüfkörper, sowie zur Beschaltung der peripheren Geräte stand ein Multifunktionsschalter (Keysight Multiplexer 34980A) zur Verfügung. Das eingebaute Modul 34922A beinhaltet 2 Bänke, die über jeweils 35 2polige Schalter kontaktiert werden können (Abbildung 4). Der Multifunktionsschalter (MFS) stellt einen Brückenmodus mit Paarung der jeweils korrespondierenden Schalter beider Bänke zur Messung von 4-Draht-Widerständen bereit.

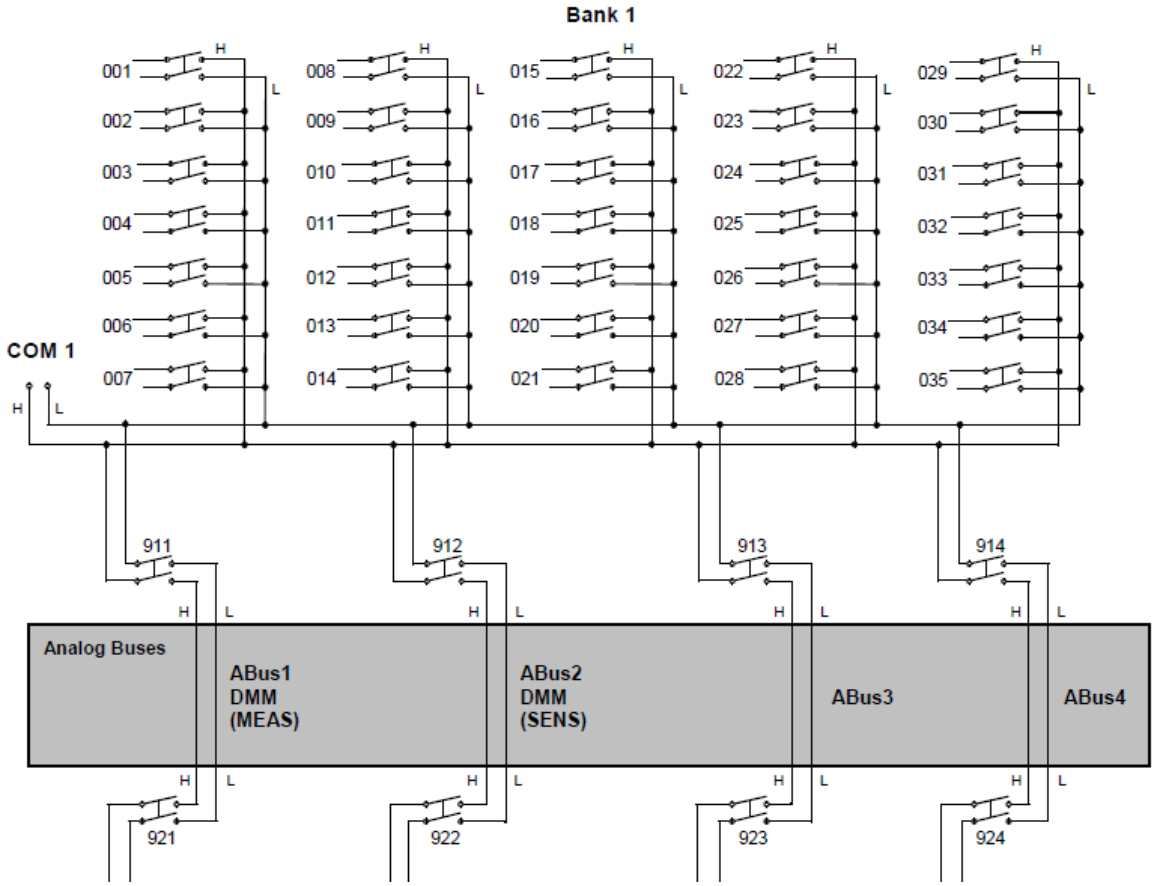

Abbildung 4: Auszug der Beschreibung für das Modul 34922A

Für den Betrieb der Heizer und IDEs mit unterschiedlichen Spannungen während des Arbeitszyklus und die separate Messung jeder Elektroden Struktur auf den Prüfkörpern wurde das in Abbildung 5 dargestellte Schaltungskonzept entworfen.

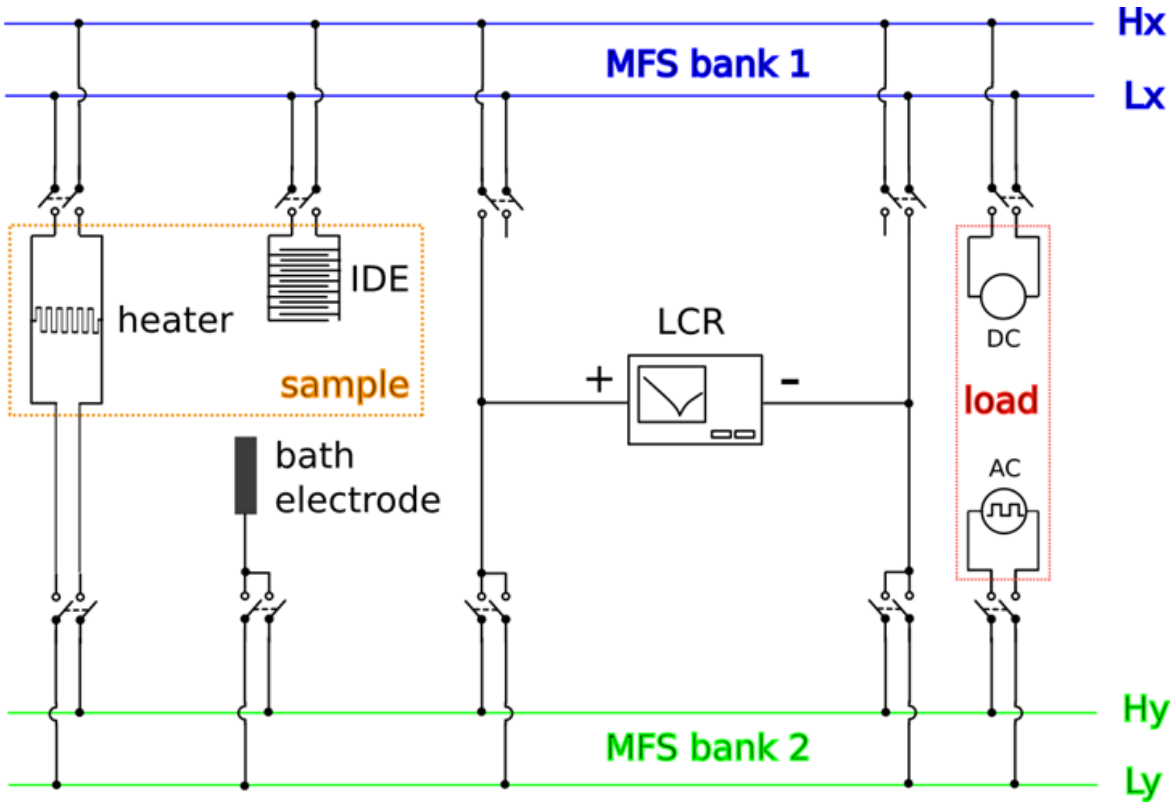

Abbildung 5: Schaltungskonzept für individuelle Probenmessung und unabhängige Kontaktierung aller Peripheriegeräte

1.2 Entwicklung und Aufbau eines Prüfstandes (AP 3)

Design der Testvorrichtung

Das Konzept des Prüfstandes enthält folgende Komponenten

- quadratisches Wasserbecken (220 mm x 300 mm x 150 mm)
- Abdeckplatte aus Hart-PVC
- speziell angefertigte Leiterplatte zum Anschluss der Messgeräte an die Proben
- Schaltung zur Erzeugung von Strompulsen
- rote Gummistopfen als Durchführung der flexiblen Prüfkörper und zur Abdichtung, um die Verdunstung zu minimieren
- Mechanische Verstärkung des Probensteckers und Zugentlastung
- Entwicklung eines Steuerungsprogrammes in Python

Herstellung und Aufbau der Komponenten

<u>Abdeckplatte aus Hart-PVC</u>

Zur Herstellung einer Abdeckung des Beckens wurde eine PVC Platte mit einer CNC Fräse bearbeitet (Abbildung 6). Die Zeichnung wurde mit SolidWorks erstellt. Die Frässchritte beinhalteten

Durchführungslöcher für die Proben und eine Aussparung an der Unterseite zur Verbesserung von Dichtigkeit und Sitz auf dem Becken.

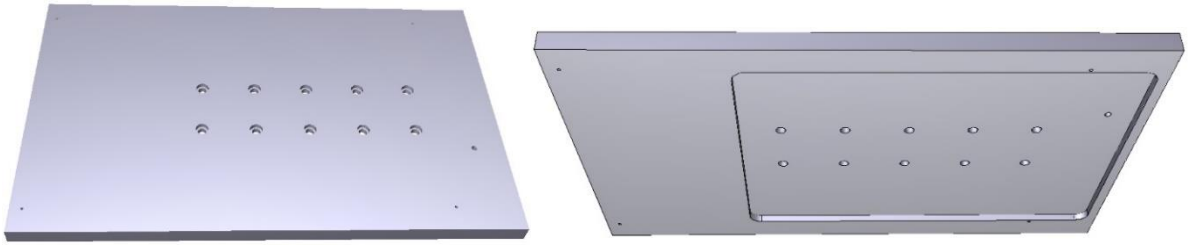

Abbildung 6: Export aus Solid Works, Ansicht der PVC-Platte von oben (links) und unten (rechts)

Leiterplatte zum Anschluss der Messgeräte an die Proben

Zur Verdrahtung der Anschlüsse von Multifunktionsschalter, Impedanzmessgerät, Spannungsquelle, Funktionsgenerator, Badelektrode und der 10 Proben wurde eine Leiterplatte entworfen, welche weitere Anschlüsse für Widerstände und eine Kapazität beinhaltet. Diese Bauteile werden für Referenzmessungen zur Überprüfung der korrekten Funktion des Prüfstandes benötigt.

Nach Beauftragung von AISLER zur Produktion wies die erste gelieferte Version Kurzschlüsse auf, wodurch keine genauen Messungen an allen Proben möglich waren. Zur Lösung der Problematik war ein Re-Design der Leiterplatte mit geänderter Leitungsführung und vergrößertem Leiterbahnabstand erforderlich. Das finale Design ist in Abbildung 7 gezeigt

Die Bestückung der Leiterplatte verzögerte sich durch lange Lieferzeiten von benötigten Anschlüssen seitens des Zulieferers (Farnell). Nach Bestückung wurde die Leiterplatte mittels Kunststoffschrauben auf der Deckelplatte befestigt.

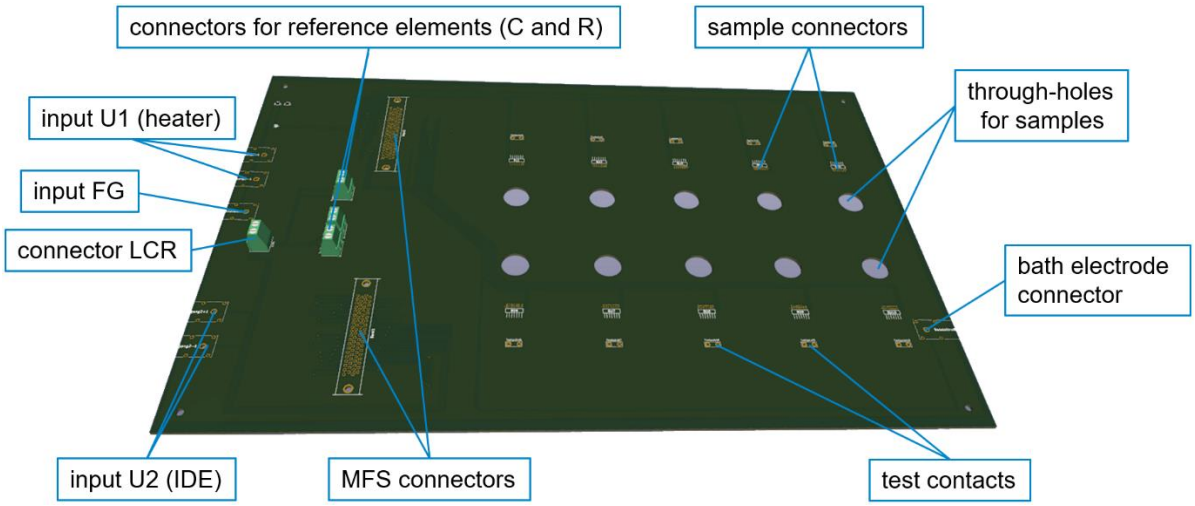

Abbildung 7: Finales Design der Leiterplatte

Schaltung zur Erzeugung von Strompulsen

Während des Arbeitszyklus war eine elektrische Beaufschlagung der Elektroden auf den Proben vorgesehen. Dabei sollte jedes der 20 Heizelemente (je 2 pro Probe) parallel und synchron mit Strompulsen bis zu 10mA versorgt werden. Gleichzeitig sollte an den 10 IDEs eine konstante Spannung anliegen. Dies erforderte die Anschaffung einer Quelle mit ausreichender Leistung und mindestens 2 unabhängigen Ausgängen. Die Wahl fiel auf das Gerät Rigol DPS 832A, das mit 3

individuell programmierbaren Ausgängen und einer maximalen Ausgangsleistung von 195W alle Anforderungen erfüllen konnte.

Die Spannungspulse für die Heizelemente wurden durch das periodische Öffnen und Schließen eines in Serie geschalteten MOSFET mit geringem Durchlasswiderstand erzeugt. Die Ansteuerung des MOSFET erfolgte durch einen Funktionsgenerator (Agilent 33120A). Abbildung 8 zeigt die prinzipielle Beschaltung.

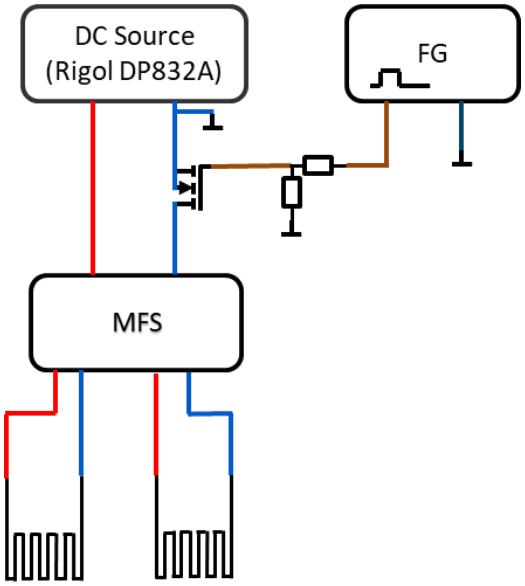

Abbildung 8: Schaltung zur Erzeugung einer Pulsspannung mit Quelle (DC Source) und Funktionsgenerator (FG)

Anfertigung von roten Gummistopfen

Zur Abdichtung der Proben Durchführungslöcher in der Deckelplatte wurden Stopfen aus einer Silikonmasse gegossen. Um die Dichtigkeit zu erhöhen, wurde der Außendurchmesser der Stopfen minimal höher als der Durchmesser der Durchführungslöcher gewählt. Die Stopfen wurden mit einem Skalpell vorsichtig längs geteilt, um die flexiblen Proben darin einlegen zu können. Die Passgenauigkeit der Stopfen wurde mit eingelegten Proben überprüft.

Mechanische Verstärkung des Probensteckers

Die von IMTEK gelieferten Proben wiesen eine Stärke von 20µm auf. Im Datenblatt der ZIF-Buchse wird eine Dicke des Steckers von 0.2mm angegeben. Daher war es zur Verbesserung des Kontaktes zur Buchse notwendig, den Probenstecker mechanisch zu verstärken. Bei den ersten Prüfkörpern wurden 2 Lagen Polyimid Klebeband (70µm) aufgetragen, um eine als ausreichend betrachtete Dicke von 160µm zu erreichen. Der passgenaue Zuschnitt erfolgte anschließend mit einem Laser (LPKF Protolaser U). In der fortgeschrittenen Projektphase war die Verstärkung mittels Klebeband nicht mehr notwendig, da vom IMTEK angepasste Unterlegstücke zur Verfügung gestellt wurden, die zusammen mit dem Probenstecker in die ZIF-Buchse eingeführt werden konnten.

Probenverlängerung mit FlexPCB und Zugentlastung (Abbildung 9)

Zur Verbindung zwischen Prüfkörper und Hauptplatine wurde vom IMTEK ein FlexPCB gefertigt. Die Länge des FlexPCB wurde so gewählt, dass es als Zugentlastung für den Teil des Prüfkörpers oberhalb des Stopfens diente.

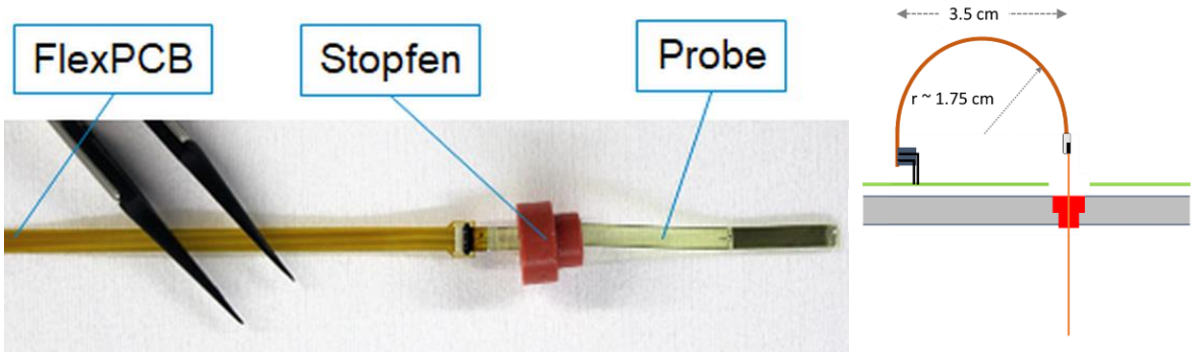

Abbildung 9: Verlängerung des Prüfkörpers mit FlexPCB. Foto einer verlängerten in einem Gummistopfen eingelegten Probe (links), Skizze zur Zugentlastung (rechts)

Steuerung in Python

Zur Kommunikation mit den dem Prüfstand zugehörigen Geräten und der Steuerung des Ablaufs von Mess-, und Arbeitszyklen wurde ein Programm in Python geschrieben (Abbildung 10). Es stellt die folgenden Funktionalitäten bereit:

- Kommunikation mit Multifunktionsschalter, Impedanzmessgerät, Funktionsgenerator und Spannungsquelle
- Fehlerbehandlung für den Fall, dass die Kommunikation mit einem Peripherie Gerät abbricht.
- Definition der Parameter für Impedanzmessungen
- Definition des Intervalls zwischen den Messzyklen
- Definition der Spannung an den Ausgängen der Spannungsquelle
- Übertragung der Puls Parameter an den Funktionsgenerator
- Definition der durchzuführenden Messungen (EIS, 4WR)
- Zuweisung des Probenlayouts
- Speicherung aller gemessenen Werte
- Erstellung einer Log Datei.
- Grafische Darstellung von Messwerten im laufenden Prüfbetrieb

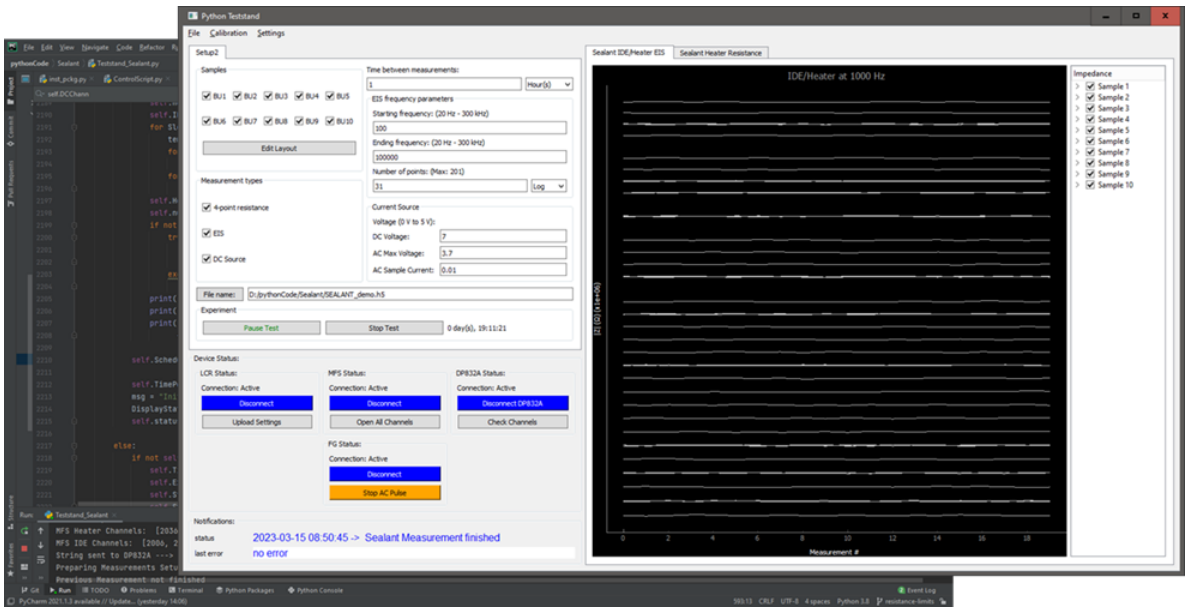

Abbildung 10: Grafische Oberfläche des Python Programmes zur Steuerung der Langzeitexperimente

1.3 Systemevaluierung und Messungen mit Prüfkörpern (AP 3)

Überprüfung des Widerstandes der auf den Proben befindlichen Heizelemente

Erste Messungen und Tests erfolgten anhand von IMTEK zugesandten Prüfkörpern aus Polyimid (PI) und Epoxid (Epo) mit integrierten elektrischen Leiterbahnen. Die Widerstandswerte der Heizelemente auf den Proben wurden in 4-Draht-Messungen überprüft. Dies ermöglichte die Bestimmung der reinen Heizer Widerstände ohne den Beitrag der Zuleitungen. Für die Ermittlung des Gesamtwiderstandes mit Zuleitungen wurden 2-Draht-Messungen durchgeführt. Die Kontaktierung erfolgte jeweils mit einem Spitzenmessstand (Abbildung 11, links) während ständiger Beobachtung der Spitzenpositionen unter einem Mikroskop. Für exakte Widerstandsmessungen stand ein präzises Messgerät (Keithley 2450 SourceMeter, Abbildung 11, rechts) zur Verfügung. Die Messungen an den Proben wurden mit und ohne FlexPCB Verlängerung durchgeführt.

Abbildung 11. Ausstattung zur Bestimmung von 2-Draht- und 4-Draht-Widerständen, Spitzenmesstand (links) und Sourcemeter (rechts)

Die 4-Draht-Widerstand Messungen ergaben Werte zwischen 350 Ohm und 450 Ohm. Der Messwert mit FlexPCB wies hierbei keinen Unterschied zum direkt am Probenstecker gemessenen Wert auf. Innerhalb eines Prüfkörpers lag der Widerstand des kleinen Heizelements immer leicht über dem des großen.

In den 2-Draht-Messungen zeigten sich Widerstandswerte um 3.8 kOhm. Daraus ließ sich schließen, dass der Widerstand der Zuleitungen grob um einen Faktor 10 höher als der Widerstand der Heizelemente selbst war. Für Langzeitmessungen waren diese Proben nicht geeignet. Ein genereller Test der Funktionalitäten des Prüfstandes konnte jedoch damit durchgeführt werden.

Testlauf ohne PBS Bad

Für den ersten trockenen Testlauf ohne PBS Bad wurden 2 Prüfkörper in den Prüfstand eingebaut. Bei einem der Prüfkörper wurde in einer vorangegangenen 2-Draht-Messung ein Kurzschluss der IDE festgestellt. Der Unterschied zwischen intakter und defekter IDE war in den aufgenommenen Impedanz Spektren deutlich zu erkennen (Abbildung 12).

Zur Stabilitätsprüfung wurden kontinuierlich Impedanzmessungen über einen Zeitraum von 2 Wochen durchgeführt. Das Messintervall betrug hierbei 2 Minuten.

Der Impedanz Verlauf schwankte bei niederen Frequenzen anfangs deutlich und stabilisierte sich erst mit der Zeit. Simultane Referenzmessungen mit einem auf der Leiterplatte befindlichen Kondensator (6.8 pF) lieferten sehr stabile Werte (Abbildung 13).

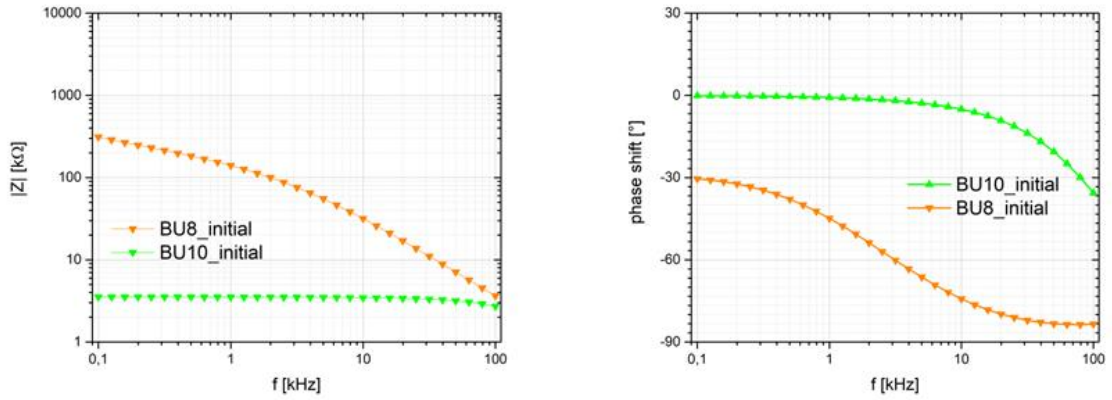

Abbildung 12: Mit dem Prüfstand aufgenommene Impedanz Spektren einer intakten IDE (BU8) und einer defekten IDE (BU10). Amplituden Diagramm (links) und Phasenverlauf (rechts)

Die Ergebnisse belegten die erfolgreiche Kontaktierung der Proben auf der Leiterplatte und die funktionierende Kommunikation mit den zur Messung notwendigen Geräten, sowie einen stabilen Programmablauf über einen längeren Zeitraum.

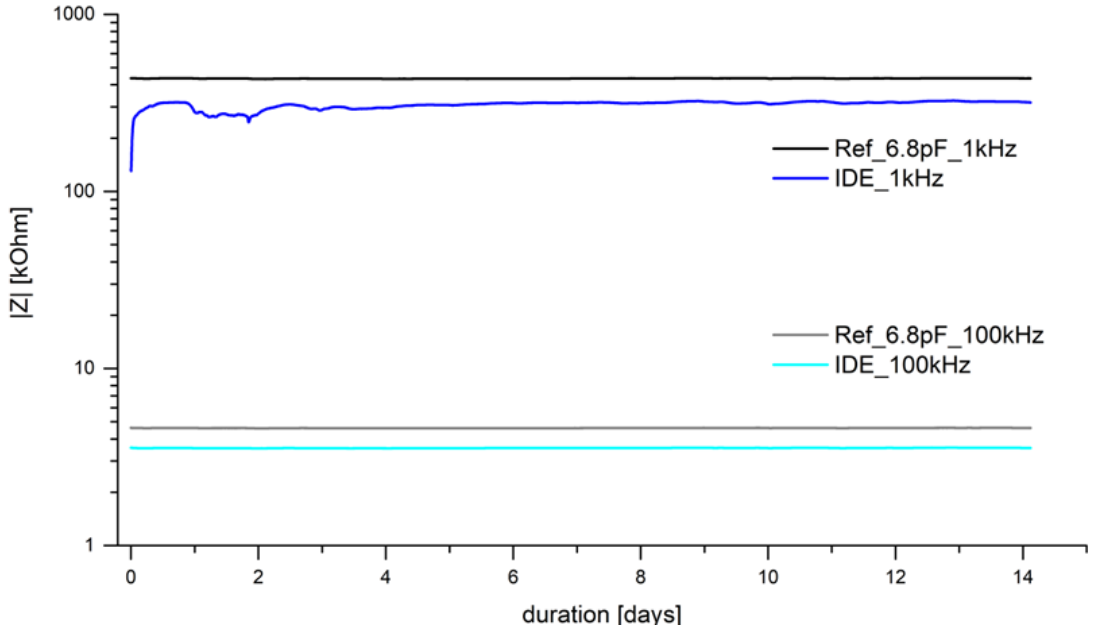

Abbildung 13: Stabilität der Impedanz Werte von IDE und Referenzkapazität bei exemplarischen Frequenzen

Definition des Mess – und Ablaufprotokolls

Basierend auf den Erfahrungen der vorangegangenen Messungen wurde das in Abbildung 14 schematisch dargestellte und im Folgenden schrittweise aufgeführte Prüfprotokoll erstellt:

1. Eine für Langzeittests in Frage kommende Probe wird durch ein FlexPCB verlängert. Das FlexPCB wird mit einem 2-Punkt Messadapter verbunden, der so ausgeführt ist, dass alle sich auf der Probe befindlichen Elektrodenstrukturen kontaktiert werden können. Die Widerstände der beiden Heizer, der Interdigitalelektrode und der Kontroll Meander Struktur werden mit einem festgelegten Digitalmultimeter (TPI 153) über Messpitzen bestimmt und im Laborbuch notiert. Proben, bei denen nicht alle Zuleitungen zu den Heizern funktionieren, werden aussortiert
2. Die vorausgewählten Proben werden in Gummistopfen eingelegt und zum Prüfstand überführt. Nach dem Einbau in den PVC Deckel des Wasserbeckens erfolgt die elektrische Kontaktierung

zur Hauptplatine. Die Probenenden werden im Bereich der Interdigitalelektrode mit einem Streifen Polyimid Klebeband versehen. Anschließend werden Plastikklammern zur Beschwerung der Proben an die Klebestreifen gehängt.

3. Der Widerstand der Kontroll Meander Strukturen wird mit dem Digitalmultimeter an auf der Hauptplatine befindlichen Kontaktierungen gemessen und mit den Werten vor Einbau in den Prüfstand verglichen. Bei einer Abweichung von mehr als 30% wird die betreffende Probe durch eine andere des selben Typs ersetzt.
4. Die im Prüfstand eingebauten Proben durchlaufen eine Testphase im leeren Wasserbecken ohne Beaufschlagung mit Spannung. Die Dauer der Testphase beträgt mindestens einen vollen Tag. Während dieser Testphase werden stündlich Messungen durchgeführt, die Messwerte werden in einer Datei abgespeichert. Die Messungen umfassen die 4-Draht-Widerstand Bestimmung aller Heizer und die Impedanzspektroskopie aller Heizer und Interdigitalelektroden, sowie Referenzmessungen an definierter Kapazität (4.7pF) und definiertem Widerstand (390Ω) auf der Hauptplatine.
5. Nach Ende der Testphase wird das Wasserbecken mit PBS gefüllt. Die Lösung wird mit Hilfe der Heizplatten auf eine Temperatur von 37°C erwärmt und gehalten. Das Wasserbecken wird mit dem PVC Deckel verschlossen, wodurch die eingebauten Proben in die PBS Lösung eingetaucht werden.
6. Das Langzeitexperiment wird gestartet und die Beaufschlagung der Proben mit elektrischer Spannung beginnt. Die Impedanzspektren und 4-Draht-Widerstandswerte werden wie in der vorhergegangenen Testphase in Intervallen von einer Stunde gemessen. Während diesen Messzyklen, die ungefähr 3 Minuten in Anspruch nehmen, wird der Arbeitszyklus mit elektrischer Beaufschlagung der Elektrodenstrukturen jeweils ausgesetzt.
7. Im Arbeitszyklus werden alle Interdigitalelektroden parallel über eine der beiden Bänke des MFS mit einer Dauerspannung von 7.0V angesteuert. Der Gesamtstrom wird dabei auf 100mA limitiert. Gleichzeitig werden alle Heizerstrukturen über die zweite Bank des MFS mit einer Wechselspannung (Rechteckpulse, Pulsdauer = 10ms, f = 50Hz, U = 3.0V) versorgt.
8. Da eine Verdampfung nicht vollständig verhindert werden kann, wird der Flüssigkeitsspiegel regelmäßig kontrolliert und das Wasserbecken bei Bedarf mit destilliertem Wasser aufgefüllt.
9. Der Verlauf der 4-Draht-Widerstandmessungen und der Impedanzspektroskopie werden in der Benutzeroberfläche des Steuerprogramms angezeigt, so dass die ordnungsgemäße Funktion aller Komponenten des Prüfstandes jederzeit überprüft werden kann.

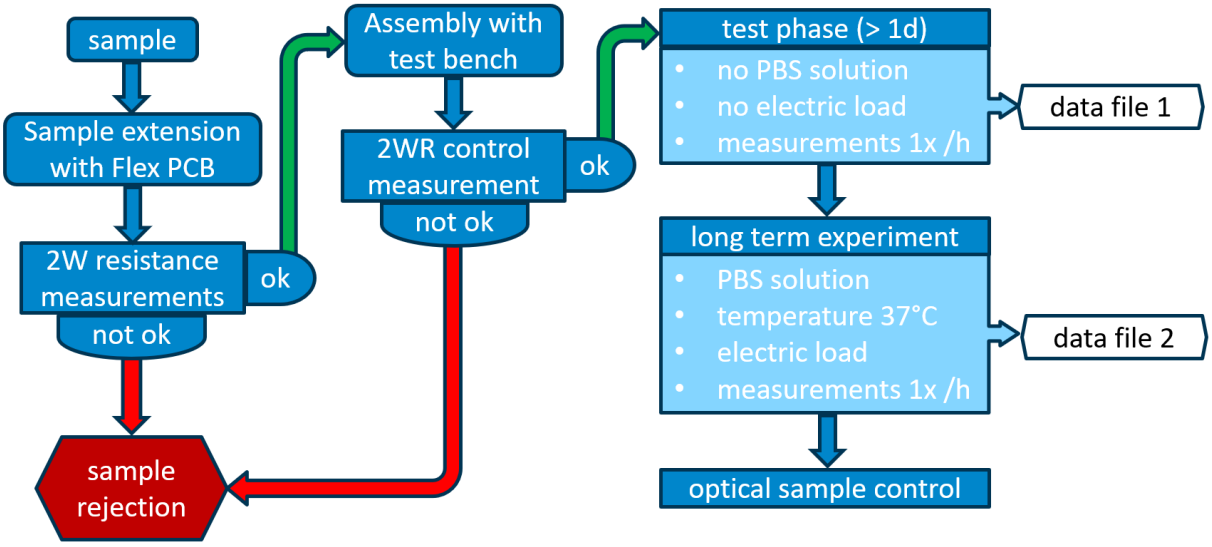

Abbildung 14: Vollständiges Prüfprotokoll für Langzeitmessungen

Experimente mit verbesserten Prüfkörpern ohne Parylenbeschichtung

Nach einer Prozessänderung wurden vom Projektpartner IMTEK Prüfkörper zur Verfügung gestellt. Die Gesamtwiderstände der Heizer waren im Begleitblatt zu 100-200 Ohm angegeben.

Kontrolle der Widerstände vor Einbau der Proben in den Prüfstand

Gemäß dem ersten Schritt des Prüfprotokolls wurden die Widerstände der Kontroll Mäander, Heizer und Interdigitalelektroden im 2-Punkt Verfahren überprüft. Das Messverfahren mit dem Multimeter ist in Abbildung 15 gezeigt.

Während die gemessenen Gesamtwiderstände der Heizer (Struktur und Zuleitung) auf den PI-Epo Proben um die 100 Ohm lagen, wurden bei den Heizern der PI-PI Proben fast doppelt so hohe Werte um 200 Ohm gemessen. Generell waren bis auf eine Ausnahme die großen Heizer leicht hochohmiger als die kleinen Heizer. Die IDEs aller PI-PI Proben waren kurzschlussbehaftet, lediglich eine IDE der PI-Epo Proben war frei von Kurzschlüssen (Abbildung 16).

Abbildung 15: Durchführung von 2-Punkt Widerstand Messungen mit den Elektroden der Teststrukturen. Kontaktierung einer mit FlexPCB verlängerten Probe am Mess Adapter und Ablesen des Wertes am Digitalmultimeter.

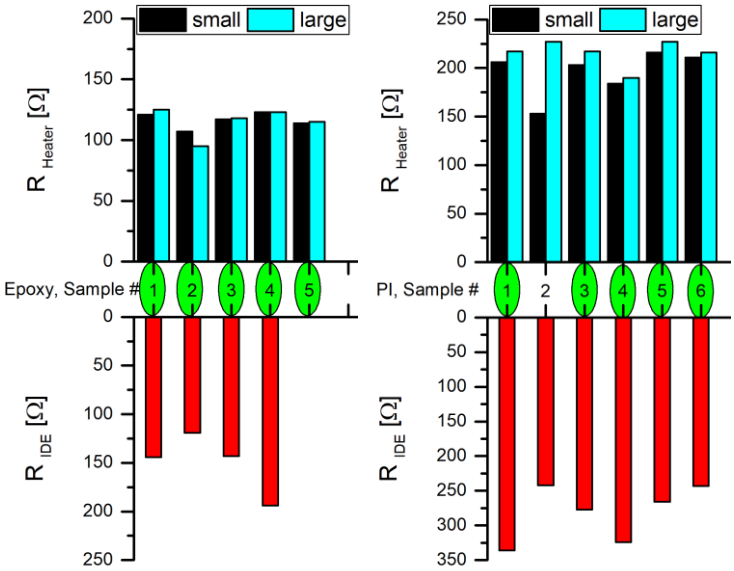

Abbildung 16: Widerstandswerte von Heizelementen und Interdigitalelektroden auf PI-Epo und PI-PI Prüfkörpern. Proben zur weiteren Verwendung im Langzeitexperiment in grün markiert.

Ergebnisse der Testphase im leeren Becken ohne Probenbeaufschlagung

Der Prüfstand wurde mit den Proben bestückt (Abbildung 17), die anhand der Multimeter Messungen als am Besten für das Langzeitexperiment geeignet identifiziert wurden. Als Auswahlkriterium diente dabei die Vergleichbarkeit der Heizer Widerstände.

Der in Abbildung 18 gezeigte Verlauf der 4-Draht Widerstände der Heizer, sowie der Impedanzen der IDEs bei 1kHz verhielt sich abgesehen von kleineren Schwankungen über einen Zeitraum von mehr als 6 Tagen stabil. Die relativen Widerstandsverhältnisse entsprachen im Wesentlichen (abgesehen des Wertes eines großen Heizers auf einer der Pi-Epo Proben) den vorausgegangenen Messungen mit dem Multimeter. Die schon bestehenden Kurzschlüsse auf fast allen IDEs waren im Impedanz Verlauf klar zu erkennen.

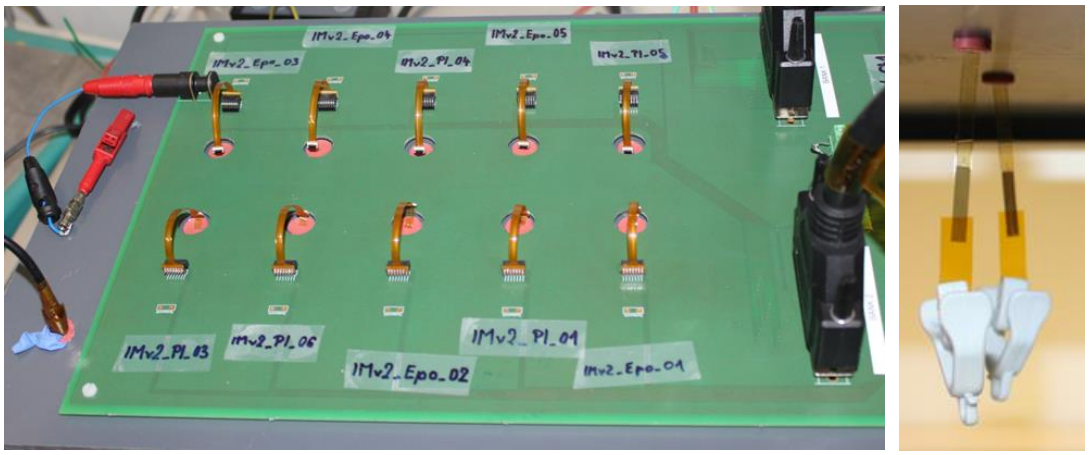

Abbildung 17: komplett mit Prüfkörpern bestückte Leiterplatte (links), Ansicht der mit Klammern beschwerten Prüfkörpern von unten (rechts)

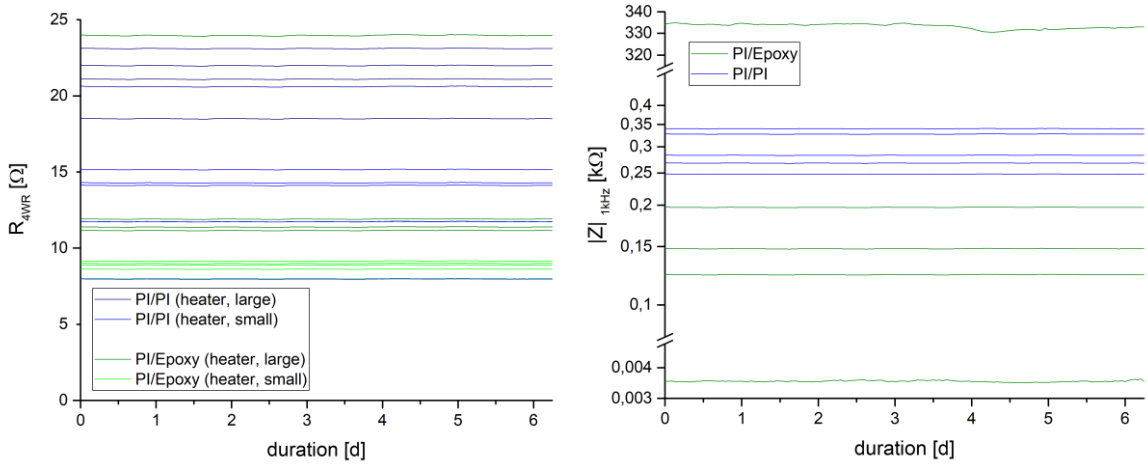

Abbildung 18: Stabilität der Heizer Widerstände (links) und IDE Impedanzen während der Testphase

Langzeitexperiment im PBS Bad mit Beaufschlagung von Spannung

Den gesamten Aufbau mit in das Wasserbecken eingetauchten Prüfkörpern und den peripheren Messgeräten zeigt Abbildung 19. Da sich bei der Widerstandsmessung mit dem Multimeter und in der anschließenden Testphase nur eine einzige IDE als funktional erwies, wurden abweichend vom Protokoll lediglich die Heizer mit Spannung beaufschlagt, nicht jedoch die IDEs.

Die Dauer des Langzeitexperiments betrug 94 Tage. In die anschließende Auswertung gingen nur die 4-Draht-Widerstandswerte der Heizer ein.

Bei 75% aller Heizer Strukturen blieben die Widerstandswerte über den gemessenen Zeitraum stabil. In 5 von 20 Fällen war der Verlauf auffällig (Abbildung 20). Bei 2 kleinen Heizern (beides PI-PI Proben), deren Widerstände am Ende der zweiten Woche auf einen Wert unter 1 Ohm fielen, waren innerhalb der ersten Woche schon deutliche Schwankungen zu erkennen. Dreißig Tage nach Beginn des Langzeitexperimentes zeigte auch der große Heizer einer der beiden betroffenen PI-PI Proben einen auffälligen Kurvenverlauf, der mit einem starken Abfall des Widerstandes endete. Zwei der PI-Epo Proben zeigten ebenfalls einen instabilen schwankungsbehafteten Widerstandsverlauf, ein Absinken auf einen sehr kleinen Wert war bei diesen allerdings innerhalb des Messzeitraumes nicht erkennbar. Nach dem Langzeitexperiment wurden am IMTEK Mikroskop Aufnahmen der Prüfkörper erstellt. Diese zeigten erkennbare Korrosion der Zuleitungen zu den Heizer Strukturen mit einbrechenden Widerständen (vgl. Abschlussbericht IMTEK).

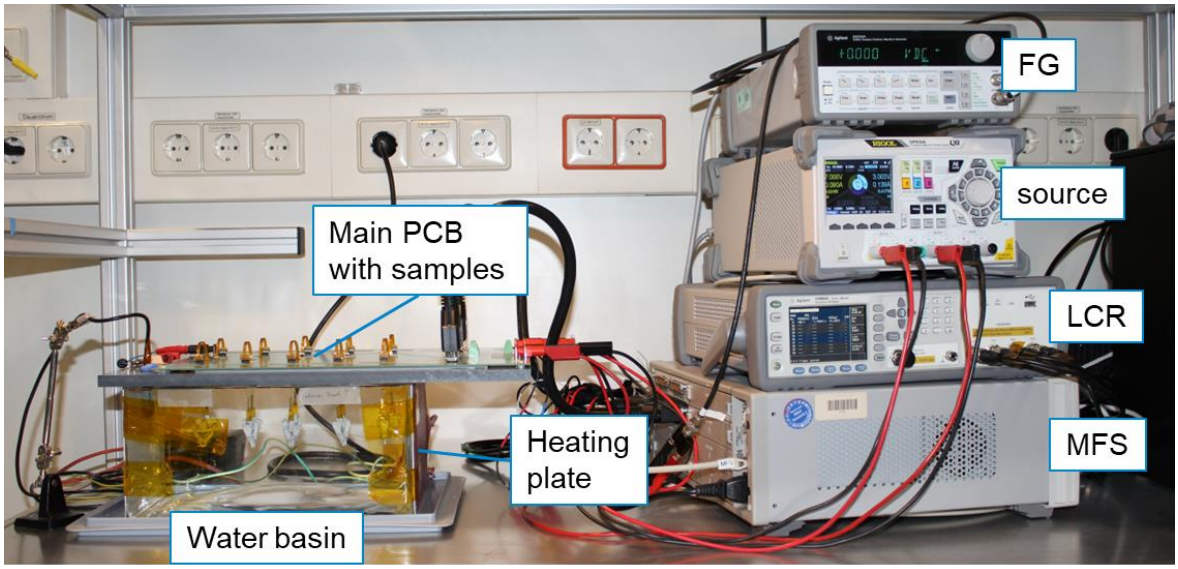

Abbildung 19: kompletter Prüfaufbau

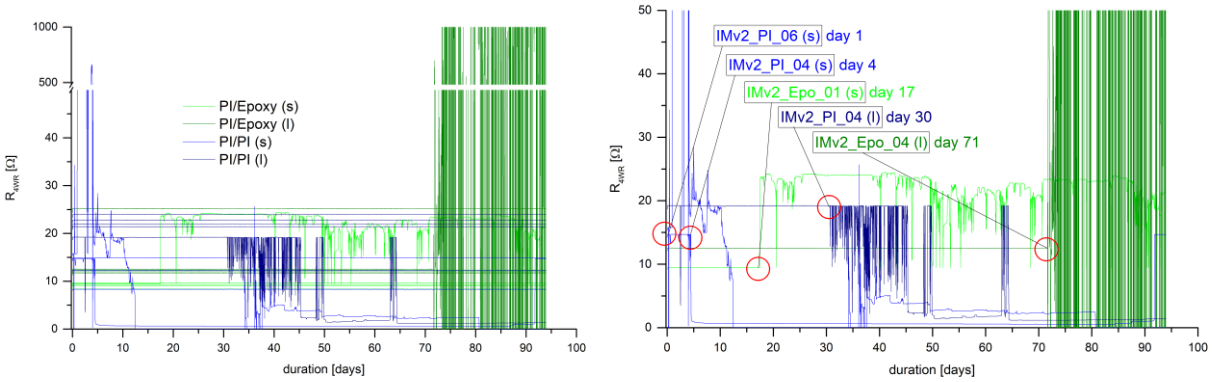

Abbildung 20: Stabilität der Heizer während des Langzeitexperiments, Zeitentwicklung der 4-Draht-Widerstände aller Prüfkörper (links) und nur die Verläufe der auffälligen Strukturen (rechts)

Experimente mit parylenbeschichteten verbesserten Prüfkörpern

Vom Projektpartner IMTEK wurden weitere Proben (25 x PI-Epo, 6 x PI-PI) angefertigt und nach Beschichtung mit Parylen durch den Projektpartner Comelec an uns weitergeleitet. Die Abarbeitung der Proben durch das NMI erfolgte nach dem Prüfprotokoll.

Kontrolle der Widerstände vor Einbau der Proben in den Prüfstand

Die Widerstände der Heizer, Interdigitalelektroden und Kontroll Meander wurden wieder im 2-Punkt Verfahren überprüft. Eine der PI-PI Proben schied im Vorfeld aus, da optisch Leiterbahndefekte sichtbar waren. Von den PI-Epo Proben wurden 15 Stück untersucht. Abbildung 21 zeigt eine Übersicht der Messwerte der Heizer und Interdigitalelektroden.

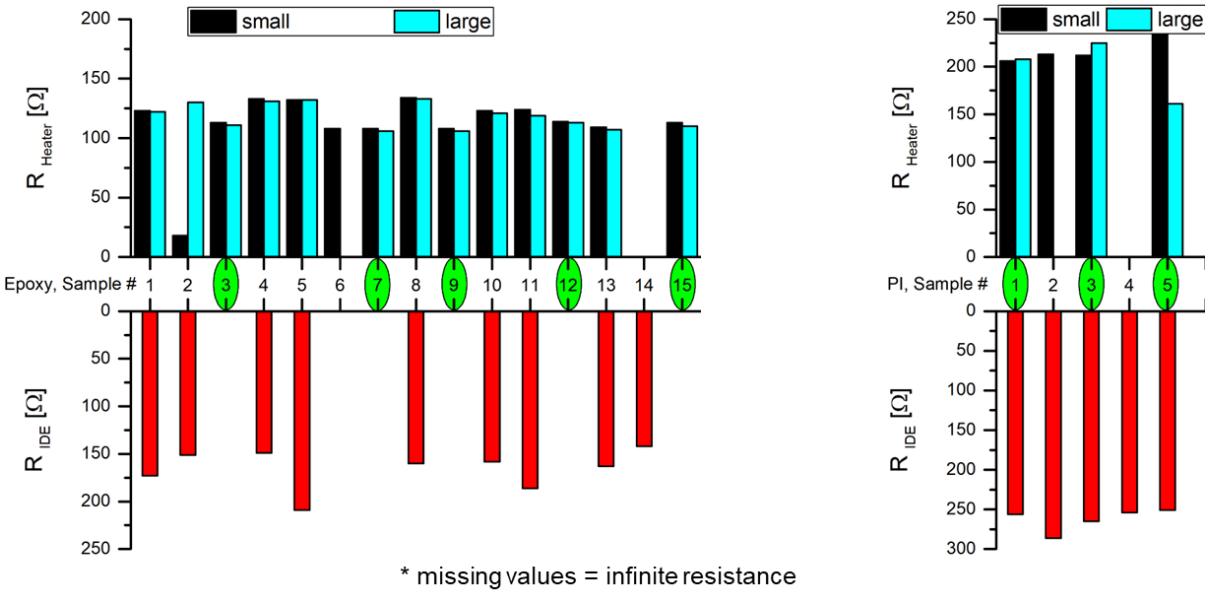

Abbildung 21: Ergebnisse der 2-Punkt Messungen der Heizelemente und Interdigitalelektroden. Proben zur weiteren Verwendung im Langzeitexperiment in grün markiert.

Die Widerstandswerte der PI-PI Proben waren leicht höher als die der PI-Epo Proben. Viele der gemessenen Interdigitalelektroden zeigten Widerstände zwischen 100 und 300 Ohm, was auf Kurzschlüsse hindeutet. Es ließen sich 5 PI-Epo Proben ohne Kurzschluss bei der Interdigitalelektrode und mit intakten Zuleitungen zu beiden Heizern identifizieren. Von den PI-PI Proben waren nur 3 Stück zur weiteren Verwendung im Prüfstand geeignet, da die Heizer bei den restlichen Proben nur teilweise oder gar nicht kontaktiert werden konnten. Die Interdigitalelektroden dieser ausgewählten PI-PI Proben wiesen jedoch ausnahmslos Kurzschlüsse auf.

Testphase im leeren Becken ohne Probenbeaufschlagung

Die selektierten 8 Proben (5 x PI-Epo und 3 x PI-PI) durchliefen eine Testphase von über 40 Stunden, um die Stabilität des elektrischen Kontakts am Anschluss zur Hauptplatine zu überprüfen. Während dieser Phase gemessene 4-Draht Widerstände und Impedanzen zeigten einen annähernd konstanten Zeitverlauf.

Die bei 1kHz gemessenen Impedanzen lagen bei den PI-Epo Proben zwischen 310 kΩ und 340 kΩ. Bei den PI-PI Proben variierten die Werte zwischen 250 Ω und 270 Ω, was auch den vorausgegangenen 2-Punkt Messungen mit dem Multimeter entsprach (Abbildung 22).

Generell waren die Heizer Widerstände auf den PI-PI Proben höher als auf den PI-Epo Proben. Außerdem lagen die Widerstands Werte der großen Heizer im Allgemeinen über denen der kleinen Heizer. Ein Ausreißer zeigte sich bei dem kleinen Heizer einer der PI-PI Proben (Abbildung 22). Die Mittelwerte der Zeitentwicklung sind in Abbildung 23 dargestellt.

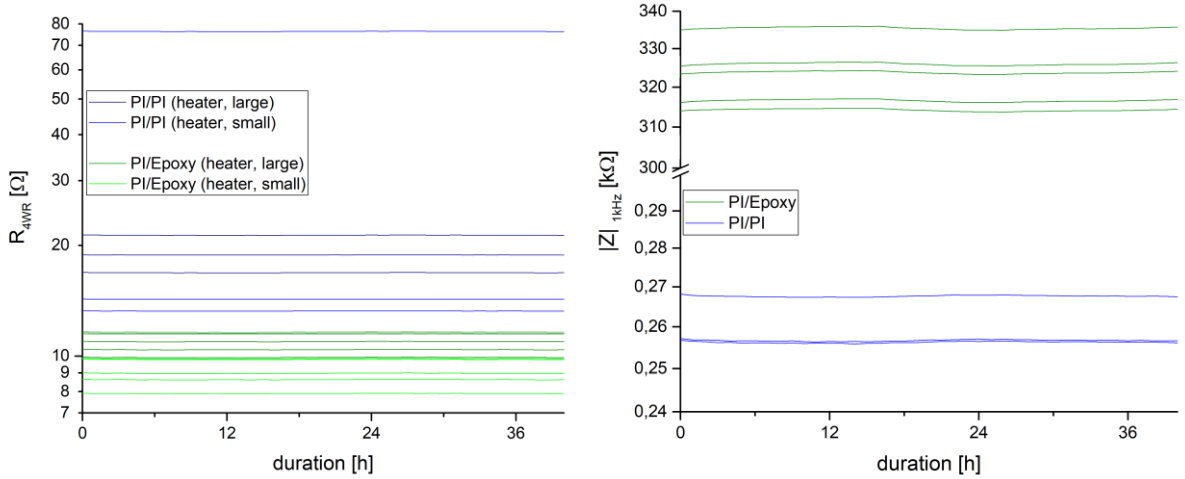

Abbildung 22: Stabilität der Heizer Widerstände (links) und IDE Impedanzen (rechts) während der Testphase

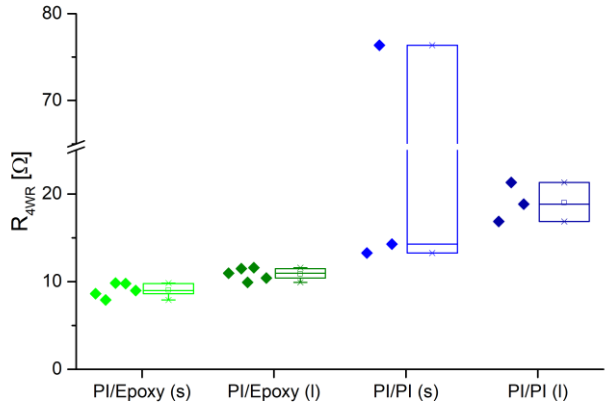

Abbildung 23: Mittelwerte des Zeitverlaufs der 4WR Messungen an den Heizern während der Testphase.

<u>Langzeitexperiment im PBS Bad mit Beaufschlagung von Spannung</u>

Nach erfolgreichem Durchlauf der Testphase ohne nennenswerte Änderung der Impedanzen und 4-Draht Widerstände erfolgten Langzeitmessungen mit den Proben. Während der Arbeitszyklen lag an den IDEs eine konstante Spannung von 7V an, die Heizer wurden wieder mit Spannungspulsen (3V, 10ms, f = 50Hz) beaufschlagt.

Die Widerstände aller Heizer verhielten sich über die komplette Dauer des Experiments konstant (Abbildung 24, links). Die Impedanzen der IDEs auf den PI-PI Proben zeigten keine zeitabhängige Änderung, was allerdings wegen der Vorschädigung keine große Aussagekraft besaß. Bei zwei der fünf PI-Epo Proben waren instabile Zeitverläufe mit starken Schwankungen in der Impedanz erkennbar (Abbildung 24, rechts). Die Impedanz Verläufe der beiden betreffenden Proben sind in Abbildung 25 samt Impedanz Spektren zu ausgewählten Zeitpunkten noch einmal gesondert dargestellt. Interessanterweise nahmen die Impedanzen aller IDEs auf den restlichen PI-Epo Proben gegen Ende des Experiments ab (auf 90.7% - 95.8% des anfänglichen Wertes), was in der linearen Darstellung (Abbildung 26) deutlicher zu sehen ist.

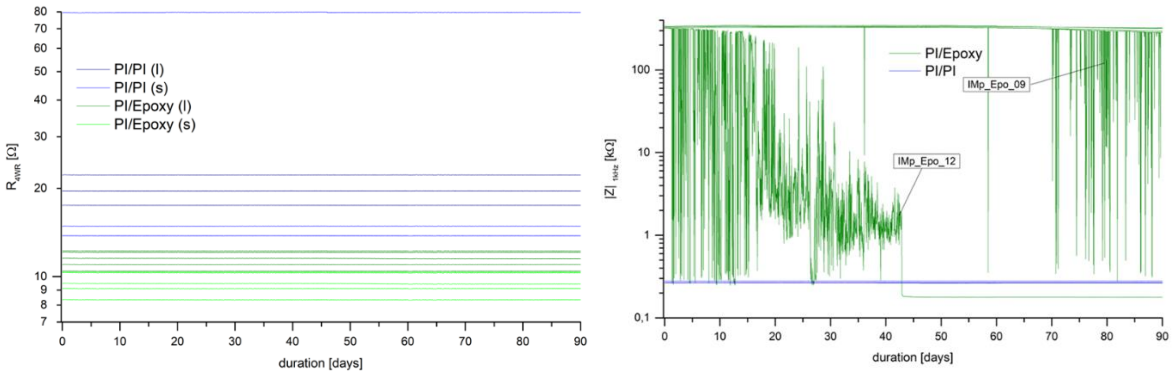

Abbildung 24: Stabilität der Heizer Widerstände (links) und IDE Impedanzen (rechts) während des Langzeitexperiments

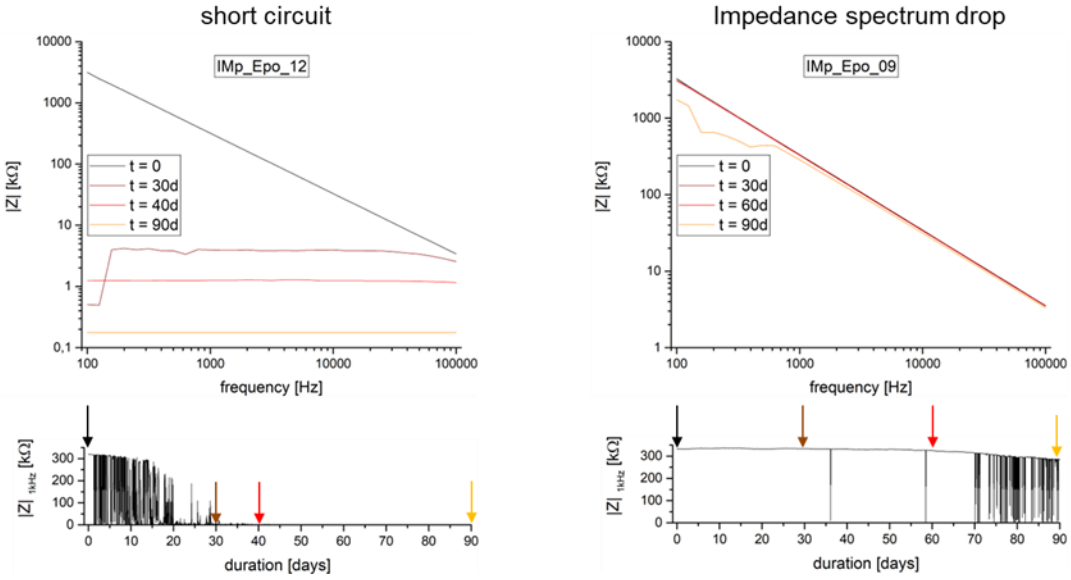

Abbildung 25: Auffällige IDE Impedanzen zweier Proben im Vergleich. Im Verlauf der Impedanz bei 1kHz (unten) kennzeichnen farbige Pfeile die Zeitpunkte der gezeigten Spektren (darüber).

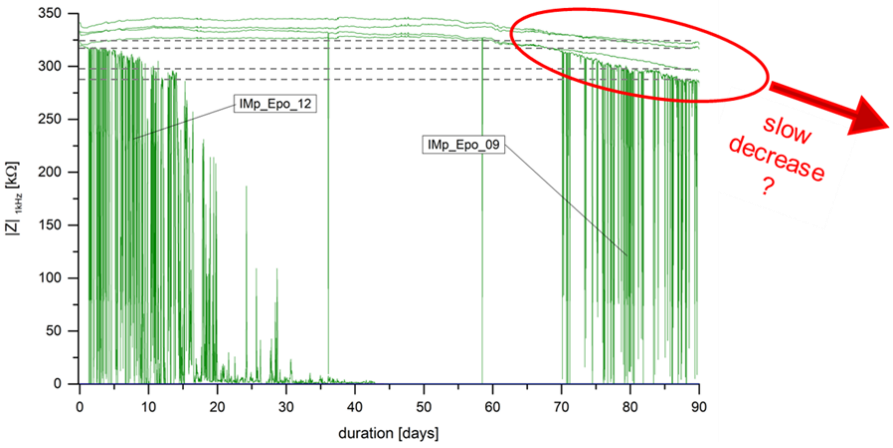

Abbildung 26: Linear aufgetragener Verlauf der IDE Impedanzen bei 1kHz. Endwerte sind durch gestrichelte Linien markiert.

Die am NMI durchgeführten Langzeitexperimente zeigen, dass unbeschichtete elektrisch aktive Prüfkörper, die körperähnlichen Bedingungen ausgesetzt sind, innerhalb von Tagen bis Wochen Defekte aufweisen. Der Vergleich der Widerstandsverläufe an den Heizern von Parylen beschichteten Prüfkörpern mit unbeschichteten Proben legt zudem die Vermutung nahe, dass eine Beschichtung mit Parylen die Stabilität von elektrisch aktiven Implantaten im Einsatz unter Stress deutlich erhöhen kann. Die Verringerung der IDE Impedanzen gegen Ende der Versuchsdauer könnte andererseits darauf hindeuten, dass auch die Parylen Schicht einer definierten zeitabhängigen Degradation unterworfen ist. Zur genaueren Klärung dieser Frage sind Experimente nach dem Projektende geplant, die über eine größere Zeitdauer laufen sollen.

2 Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Die Fördermittel wurden hauptsächlich für Personalkosten verwendet. Ein geringerer Anteil entfiel auf Material und Reisekosten.

3 Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeiten

Die vom NMI im Rahmen dieses Projekt geleisteten Arbeiten ermöglichten die Entwicklung und Umsetzung eines auf die Prüfkörper angepassten Prüfstandes zur Beurteilung verschiedener Verkapselungsmethoden für flexible Mikro Implantate. Die Durchführung von Langzeitexperimenten lieferte Ergebnisse, mit denen die Stabilität von Verkapselungsschichten auf Prüfkörpern, die auf unterschiedlichen Ausgangsmaterialien basieren, bewertet werden kann.

Die geplanten Arbeiten umfassten einen hohen Grad an Forschung und Entwicklung sowie ein entsprechend hohes Risiko. Als gemeinnütziges Forschungsinstitut ist das NMI nicht in der Lage, ein solches Risiko ohne öffentliche Förderung allein zu tragen. Die beantragten Fördermittel waren daher für die Realisierung des Vorhabens absolut notwendig.

Die erzielten Ergebnisse zeigen die Notwendigkeit und Angemessenheit der durchgeführten Arbeiten.

4 Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit

Die im Rahmen dieses Projekts erzielten Ergebnisse im Bereich aktiver Implantate, insbesondere hinsichtlich der Ausfallmechanismen, deren Prüfung und Lebensdauerabschätzung, passen optimal zum Forschungsschwerpunkt des NMIs. Der entwickelte Prüfstand und die Ergebnisse der Verkapselungsstudie können direkt in laufende Projekte zur Entwicklung und Fertigung von in vitro Mikroelektrodenarrays sowie aktiven implantierbaren Medizinprodukten eingebracht und für zukünftige Projekte genutzt werden.

Das Wissen über die Stabilität von Mikrokomponenten ist entscheidend für die Etablierung stabiler Fertigungsprozesse, wobei die im Projekt entwickelten Testmethoden eine zentrale Rolle spielen. Die Relevanz dieser Methoden zeigt sich auch durch Anfragen externer Unternehmen, die an den im Projekt entwickelten Prüfmethoden interessiert sind.

Darüber hinaus planen wir, die Projektergebnisse über die Fachgruppe Mikromedizintechnik von microTEC Südwest e.V. und andere geeignete Plattformen zu verbreiten, um die Verwertbarkeit der gewonnenen Erkenntnisse weiter zu maximieren.

5 F&E-Ergebnisse anderer

Es sind keine Ergebnisse von dritter Seite bekannt geworden.

6 Veröffentlichungen

Im Rahmen des Projekts hat das NMI keine Veröffentlichungen herausgegeben. Abhängig von den Ergebnissen der laufenden Langzeitmessungen von Proben des IMTEK hoffen wir, eine Veröffentlichung vorzubereiten.