

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101778796 B

(45) 授权公告日 2012. 11. 14

(21) 申请号 200880022019. 9

(22) 申请日 2008. 04. 28

(30) 优先权数据

60/914, 358 2007. 04. 27 US

60/914, 348 2007. 04. 27 US

11/836, 004 2007. 08. 08 US

(56) 对比文件

US 6746932 B2, 2004. 06. 08, 全文.

US 6350702 B2, 2002. 02. 26, 全文.

CN 1939585 A, 2007. 04. 04, 权利要求 1-8.

US 7205665 B1, 2007. 04. 17, 全文.

US 6964732 B2, 2005. 11. 15, 全文.

审查员 任乐

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 12. 25

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/061775 2008. 04. 28

(87) PCT申请的公布数据

W02008/134637 EN 2008. 11. 06

(73) 专利权人 得克萨斯大学体系董事会

地址 美国得克萨斯

专利权人 俄亥俄州立大学研究基金会

(72) 发明人 M·费拉里 刘学武 郑明正

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 李帆

(51) Int. Cl.

C01B 33/12(2006. 01)

B82B 1/00(2006. 01)

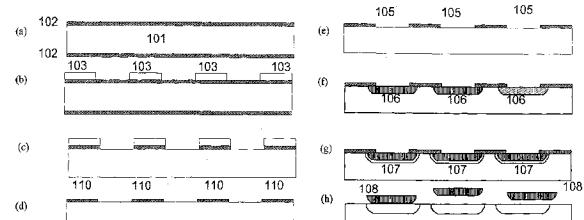
权利要求书 2 页 说明书 16 页 附图 14 页

(54) 发明名称

多孔颗粒及其制备方法

(57) 摘要

提供了包括第一多孔区域和不同于该第一多孔区域的第二多孔区域的颗粒。还提供了具有湿法蚀刻的多孔区域并且具有与该湿法蚀刻有关的成核层的颗粒。还提供了制备多孔颗粒的方法。



1. 制备多孔颗粒的方法,该方法包括:
提供具有表面的衬底;
在该衬底中形成第一多孔层;
在该衬底上图案化出一个或多个颗粒;
在衬底中形成比第一多孔层具有更大孔隙率的第二多孔层;和
将图案化出的一个或多个颗粒从衬底释放,其中所述释放包括将第二多孔层破碎并且其中所述释放的一个或多个颗粒包含至少部分第一多孔层。
2. 权利要求 1 的方法,其中衬底是半导体衬底。
3. 权利要求 1 的方法,其中衬底是硅衬底。
4. 权利要求 1 的方法,其中在图案化之前形成第一多孔层。
5. 权利要求 1 的方法,其中在图案化之后形成第一多孔层。
6. 权利要求 1 的方法,其中形成第一多孔层包括对衬底进行湿法蚀刻。
7. 权利要求 6 的方法,其中所述湿法蚀刻以电化学方式进行。
8. 权利要求 7 的方法,其中形成第二多孔层包括对衬底以电化学方式进行湿法蚀刻。
9. 权利要求 7 的方法,其中衬底是硅衬底并且湿法蚀刻包括将衬底暴露于包含 HF 的溶液。
10. 权利要求 9 的方法,其中溶液还包含水或乙醇中的至少一种。
11. 权利要求 7 的方法,还包括防止形成与所述湿法蚀刻有关的成核层。
12. 权利要求 11 的方法,其中所述的防止包括施加高密度电流。
13. 权利要求 7 的方法,还包括除去与所述湿法蚀刻有关的成核层。
14. 权利要求 1 的方法,其中将所述形成第一多孔层和所述形成第二多孔层进行多于一次。
15. 权利要求 1 的方法,其中所述图案化以光刻方式进行。
16. 权利要求 1 的方法,其中一个或多个颗粒中的个体颗粒的平行于衬底表面的最大尺寸不大于 5 微米。
17. 权利要求 1 的方法,其中一个或多个颗粒中的个体颗粒的垂直于衬底表面的最大尺寸不大于 5 微米。
18. 权利要求 1 的方法,其中一个或多个颗粒中的个体颗粒的平行于衬底表面的横截面具有预定规则形状。
19. 权利要求 18 的方法,其中所述预定规则形状是椭圆形。
20. 权利要求 1 的方法,其中一个或多个颗粒中的个体颗粒的垂直于衬底表面的横截面具有预定规则形状。
21. 权利要求 20 的方法,其中所述预定规则形状是半圆形或半椭圆形。
22. 权利要求 1 的方法,还包括在一个或多个颗粒中的个体颗粒中形成沟槽。
23. 权利要求 22 的方法,其中释放的个体颗粒包含该颗粒的形成有沟槽的部分中的第一多孔区域,和该颗粒的未形成有沟槽的部分中的第二多孔区域,其中该第二多孔区域在选自孔隙密度、孔隙尺寸、孔隙形状、孔隙电荷、孔隙表面化学性质和孔隙取向中的至少一种性能方面与第一区域不同。
24. 权利要求 1 的方法,还将一个或多个颗粒的表面化学改性。

25. 权利要求 24 的方法,其中所述化学改性在所述释放之前进行。
26. 权利要求 25 的方法,其中所述化学改性将一个或多个颗粒中的个体颗粒的表面不对称地改性。
27. 权利要求 26 的方法,其中所述化学改性包括用牺牲材料填充第一多孔层的至少部分孔隙。
28. 权利要求 26 的方法,其中所述化学改性包括硅烷化、氧化和抗体缀合中的至少一种。
29. 权利要求 1 的方法,其中第一多孔层是纳米多孔层。
30. 权利要求 1 的方法,其中第一多孔层中的孔隙尺寸不大于 100nm。
31. 权利要求 1 的方法,其中一个或多个释放的颗粒中的个体颗粒包含第一多孔区域和第二多孔区域,该第二多孔区域在选自孔隙密度、孔隙尺寸、孔隙形状、孔隙电荷、孔隙表面化学性质和孔隙取向中的至少一种性能方面与第一区域不同。
32. 权利要求 1 的方法,其中所述形成第一多孔层包括调节第一多孔层的选自厚度、孔隙尺寸、孔隙率、孔隙取向和孔隙形状中的至少一个参数。
33. 权利要求 32 的方法,其中所述调节包括选择衬底的材料组成、选择衬底的电阻率、选择衬底的结晶取向、选择蚀刻电流、选择蚀刻溶液的化学组成、选择蚀刻浓度和选择蚀刻时间中的至少一种。
34. 权利要求 1 的方法,其中所述形成第一多孔层包括在所述第一多孔层中形成预定分布的孔隙。
35. 权利要求 1 的方法,其中所述释放包括将衬底暴露于超声波。
36. 权利要求 1 的方法,还包括在衬底表面上沉积保护层。
37. 制备多孔颗粒的方法,该方法包括：
提供具有表面的衬底；
通过电化学湿法蚀刻在该衬底中形成第一多孔层；
去除与该电化学湿法蚀刻有关的成核层；
在衬底的表面上图案化出一个或多个颗粒；和
将图案化出的一个或多个颗粒从衬底释放,其中所述释放的一个或多个颗粒包含至少部分第一多孔层。
38. 权利要求 37 的方法,其中所述去除包括在形成第一多孔层之前施加有效地防止形成成核层的大电流密度。
39. 权利要求 37 的方法,其中所述去除包括在形成第一多孔层后对成核层进行干法蚀刻。

多孔颗粒及其制备方法

关于联邦资助研究或开发的声明

[0001] 如国防部授予的 Grant No. W81XWH-04-2-0035 和 NASA 授予的合同 NNJ06HE06A 的条款所规定的, 美国政府在本发明中具有已全部偿付的许可和在有限情况下要求专利权人以合理条件许可他人的权利。政府在此发明中享有一些权利。

[0002] 发明背景

技术领域

[0003] 本发明总体上涉及纳米技术领域, 且特别涉及多孔颗粒及其制备方法。

[0004] 相关技术描述

[0005] 多孔颗粒例如多孔硅颗粒和多孔二氧化硅颗粒具有包括用作药物输送载体在内的许多应用。例如, 在下面文献中披露了多孔硅颗粒及它们的制备方法:美国专利 no. 6, 355, 270 和 6, 107, 102; 美国专利公开 no. 2006/0251562; Cohen 等, Biomedical Microdevices 5 :3, 253-259, 2003; Meade 等, Advanced Materials, 2004, 16(20), 1811-1814; Thoma s 等, Lab Chip, 2006, 6, 782-787; Meade 等, phys. stat. sol. (RRL) 1(2), R71-R-73(2007); Salonen 等, Journal of Pharmaceutical Sciences 97(2), 2008, 632-653; Salonen 等, Journal of Controlled Release 2005, 108, 362-374。

[0006] 存在对新型多孔颗粒及制备它们的新方法的需要。

[0007] 概述

[0008] 一个实施方案是包含由外表面限定的形体 (body) 的颗粒, 其中所述形体包含第一多孔区域和第二多孔区域, 该第二多孔区域在选自孔隙密度、孔隙尺寸、孔隙形状、孔隙电荷、孔隙表面化学性质 (chemistry) 和孔隙取向中的至少一种性能方面与第一区域不同。

[0009] 另一个实施方案是包含多个颗粒的组合物, 其中所述多个颗粒中的每个颗粒包含由外表面限定的形体, 其中所述形体包含第一多孔区域和第二多孔区域, 该第二多孔区域在选自孔隙密度、孔隙尺寸、孔隙形状、孔隙电荷、孔隙表面化学性质和孔隙取向中的至少一种性能方面与第一区域不同。

[0010] 又一个实施方案中是包含由外表面限定的形体的颗粒, 其中所述形体包含湿法蚀刻的多孔区域并且其中所述颗粒不包括与湿法蚀刻有关的成核层。

[0011] 又一个实施方案是包含多个颗粒的组合物, 所述多个颗粒各自具有由外表面限定的形体, 其中所述形体包含湿法蚀刻的多孔区域并且其中所述颗粒不包括与湿法蚀刻有关的成核层。

[0012] 并且又一个实施方案是制备多孔颗粒的方法, 该方法包括: 提供具有表面的衬底; 在该衬底中形成第一多孔层; 在该衬底上图案化出一个或多个颗粒; 在衬底中形成比第一多孔层具有更大孔隙率的第二多孔层; 和将图案化出的一个或多个颗粒从衬底释放, 其中所述释放包括将第二多孔层破碎 (break) 并且其中所述释放的一个或多个颗粒包含至少部分第一多孔层。以及又一个实施方案是制备多孔颗粒的方法, 该方法包括: 提供具有表面

的衬底；通过湿法蚀刻在该衬底中形成第一多孔层；去除与湿法蚀刻有关的成核层；在衬底的表面上图案化出一个或多个颗粒；和将图案化出的一个或多个颗粒从衬底释放，其中所述释放的一个或多个颗粒包含至少部分第一多孔层。

附图

[0013] 图 1(A)–(B) 示意性地说明了包括通过电抛光从衬底释放颗粒的多孔颗粒制备方法。

[0014] 图 2(A)–(B) 示意性地说明了包括通过释放多孔层的形成从衬底释放颗粒的多孔颗粒制备方法。

[0015] 图 3 示意性地说明了多孔颗粒制备方法，其中在颗粒的图案化之前在衬底上形成多孔层。

[0016] 图 4 示意性地说明了多孔颗粒制备方法，其中在颗粒的图案化之前在衬底上形成多个多孔层。

[0017] 图 5 示意性地说明了多孔颗粒制备方法，其中在形成多个多孔层之前在衬底上图案化出颗粒。

[0018] 图 6 是 $1.2 \mu\text{m}$ 的多孔硅颗粒的底视图的扫描电子显微镜 (SEM) 图像。插图显示了颗粒中心区域中 $\sim 30\text{nm}$ 孔隙的近视图。

[0019] 图 7 是具有椭圆形横截面的 $3 \mu\text{m}$ 硅颗粒的顶视图的 SEM 图像。

[0020] 图 8 是具有半球形形状的 $3.1 \mu\text{m}$ 颗粒的 SEM 图像。插图显示了具有 $< 10\text{nm}$ 孔隙的颗粒之一的表面的详视图。

[0021] 图 9A–C 展现了具有成核层的多孔硅膜 (图 9A–B) 和没有成核层的多孔硅膜 (图 9C) 的 SEM 图像。

[0022] 图 10 展现了具有通过硅 RIE 蚀刻形成的 500nm 沟槽的 $3.2 \mu\text{m}$ 硅颗粒的 SEM 图像。

[0023] 图 11 展现了具有通过硅蚀刻形成的 $1.5 \mu\text{m}$ 沟槽的硅颗粒的 SEM 图像。

[0024] 图 12 展现了两个硅颗粒的 SEM 图像：左边的图像显示了具有成核层的颗粒，而右边的图像显示了其上通过 RIE 除去了成核层的颗粒。

[0025] 图 13 是沿纵向具有两个不同多孔区域的硅颗粒的 SEM 横截面图像。

详述

[0026] 均通过引用以其全文并入本文的下面文献对于理解本发明会是有用的：1) 2007 年 10 月 25 公开的 PCT 公开 no. WO 2007/120248；2) 美国专利申请公开 no. 2003/0114366；3) 2006 年 12 月 20 日提交的美国专利申请 no. 11/641,970；4) 2007 年 10 月 10 日提交的美国专利申请 no. 11/870,777；5) 2008 年 2 月 20 日提交的美国专利申请 no. 12/034,259；6) Tasciotti 等, Nature Nanotechnology, vol. 3, 151–158, 2008。

定义

[0027] 除非另外规定，“a”或“an”表示一个或多个。

[0028] “纳米多孔”或“纳米孔隙”是指具有小于 $1 \mu\text{m}$ 的平均尺寸的孔隙。

[0029] “可生物降解”是指在生理介质中可分解或降解的材料，或者可在生理条件下被生理酶降解和 / 或被化学条件降解的可生物相容的聚合物材料。

[0030] “可生物相容的”是指材料当暴露于活细胞时，将促进细胞的合适细胞活性，而不在细胞中造成不希望的作用例如细胞活性周期的改变、细胞增殖速率的改变和细胞毒性作用。

[0031] “微米颗粒”是指具有 1 微米 -1000 微米或者在一些实施方案中规定的 1 微米 -100 微米的最大尺寸的颗粒。“纳米颗粒”是指具有小于 1 微米的最大尺寸的颗粒。

[0032] 本发明人开发了新的多孔颗粒和制备多孔颗粒的新方法。根据第一个实施方案，颗粒可以包含由外表面限定的形体，使得该形体包括第一多孔区域和第二多孔区域，该第二多孔区域的至少一种性能例如孔隙密度、孔隙尺寸、孔隙形状、孔隙电荷、孔隙表面改性或孔隙取向与第一区域不同。

[0033] 如共同未决美国申请 No. 11/836, 004 中所披露的，例如对于负载两种不同分布 (population) 的较小颗粒（所述较小颗粒可包含至少一种活性剂例如治疗剂或成像剂），可以使用具有两个不同的多孔区域的颗粒。

[0034] 在一些实施方案中，第一和第二多孔区域的至少一个可由多孔氧化物材料或多孔蚀刻材料构成。在某些实施方案中，第一和第二多孔区域均可由多孔氧化物材料或多孔蚀刻材料构成。多孔氧化物材料的例子包括但不限于多孔氧化硅、多孔氧化铝、多孔氧化钛和多孔氧化铁。术语“多孔蚀刻材料”是指其中通过湿法蚀刻技术例如电化学蚀刻引入孔隙的材料。多孔蚀刻材料的例子包括多孔半导体材料例如多孔硅、多孔锗、多孔 GaAs、多孔 InP、多孔 SiC、多孔 $\text{Si}_{1-x}\text{Ge}_{x}$ 、多孔 GaP、多孔 GaN。

[0035] 在多个实施方案中，第一和第二多孔区包含多孔硅。在多个实施方案中，颗粒的至少部分或整个形体由多孔硅构成。

[0036] 颗粒的形体在至少一个横截面中或者在使用例如显微技术如 SEM 从至少一个方向观察时可以具有规则即非随意的形状。这样的规则形状的非限制性例子包括半球形、碗形、锥台形、角锥形、盘形。

[0037] 颗粒的尺寸不受特定限制并且取决于颗粒的应用。例如，对于血管内给药，颗粒的最大特征尺寸可小于最小毛细血管的半径，人体中该半径为约 4-5 微米。

[0038] 在一些实施方案中，颗粒的最大特征尺寸可以小于约 100 微米、或小于约 50 微米、或小于约 20 微米、或小于约 10 微米、或小于约 5 微米、或小于约 4 微米、或小于约 3 微米、或小于约 2 微米、或小于约 1 微米。而在一些实施方案中，颗粒的最大特征尺寸可以为 500nm-3 微米或 700nm-2 微米。而在一些实施方案中，颗粒的最大特征尺寸可以大于约 2 微米、或大于约 5 微米、或大于约 10 微米。

[0039] 在一些实施方案中，第一多孔区域可以与第二多孔区域的孔隙尺寸不同，即第一多孔区域的孔隙尺寸可以大于第二区域中的孔隙尺寸，反之亦然。例如，第一和第二多孔区域之一中的孔隙尺寸可以为第一和第二多孔区域之另一个中的孔隙尺寸的至少 2 倍、或至少 5 倍、或至少 10 倍、或至少 20 倍、或至少 50 倍、或 2-50 倍、或 5-50 倍、或 2-20 倍、或 5-20 倍。

[0040] 在多个实施方案中，第一和第二多孔区域的至少一个可为纳米多孔区域。在某些实施方案中，第一和第二多孔区域均可为纳米多孔区域。

[0041] 在一些实施方案中,第一和第二多孔区域的至少一个中的孔隙尺寸可以为约 1nm- 约 1 微米、或约 1nm- 约 800nm、或约 1nm- 约 500nm、或约 1nm- 约 300nm、或约 1nm- 约 200nm、或约 2nm- 约 100nm。

[0042] 在一些实施方案中,第一和第二多孔区域的至少一个具有的平均孔隙尺寸可不大于 1 微米、或不大于 800nm、或不大于 500nm、或不大于 300nm、或不大于 200nm、或不大于 100nm、或不大于 80nm、或不大于 50nm。在某些实施方案中,第一和第二多孔区域它们各自具有的平均孔隙尺寸均可不大于 1 微米、或不大于 800nm、或不大于 500nm、或不大于 300nm、或不大于 200nm、或不大于 100nm、或不大于 80nm、或不大于 50nm。在一些实施方案中,第一和第二多孔区域的至少一个具有的平均孔隙尺寸可为约 10- 约 60nm 或约 20- 约 40nm。

[0043] 在一些实施方案中,第一和第二多孔区域的至少一个具有的平均孔隙尺寸可为约 1nm- 约 10nm、或约 3nm- 约 10nm、或约 3nm- 约 7nm。

[0044] 在一些实施方案中,第一和第二多孔区之一具有的平均孔隙尺寸可为约 10- 约 60nm、或约 20- 约 40nm, 而第一和第二多孔区域之另一个具有的平均孔隙尺寸可为约 1nm- 约 10nm、或约 3nm- 约 10nm、或约 3nm- 约 7nm。

[0045] 在一些实施方案中,第一多孔区域和第二多孔区域的孔隙可以具有相同或基本相同的取向,然而具有不同的平均尺寸。

[0046] 一般而言,可以使用包括 N₂ 吸附 / 脱附和显微镜检查法例如扫描电子显微镜法的许多技术测定孔隙尺寸。

[0047] 在一些实施方案中,第一多孔区域和第二多孔区域可以具有不同的孔隙取向。例如,颗粒的外表面可以包括平坦的次表面 (subsurface) 并且第一多孔区域的孔隙可以垂直于或基本垂直于该次表面,而第二多孔区域的孔隙可以沿基本不同于所述垂直方向的方向例如平行于该次表面的方向进行取向。可以使用显微技术例如 SEM 测定孔隙取向。

[0048] 在一些实施方案中,第一和第二多孔区域的至少一个的孔隙可以是线性孔隙。在一些实施方案中,第一和第二多孔区域的孔隙均可以是线性孔隙。

[0049] 在一些实施方案中,第一和第二多孔区域的至少一个的孔隙可以是海绵状孔隙。在一些实施方案中,第一和第二多孔区域的孔隙均可以是海绵状孔隙。

[0050] 在一些实施方案中,第一和第二多孔区域的至少一个的孔隙可以是线性孔隙,而第一和第二多孔区域之另一个的孔隙可以是海绵状孔隙。

[0051] 在一些实施方案中,第一和第二多孔区域的孔隙可以具有不同的孔隙表面电荷。例如,第一多孔区域的孔隙表面可以带正电荷,而第二多孔区域的孔隙表面可以是中性的或带负电荷。

[0052] 在一些实施方案中,第一和第二多孔区域的孔隙可以具有不同形状。例如,第一和第二多孔区域之一的孔隙可以是圆柱形孔隙,而第一和第二多孔区域之另一个的孔隙可以是非圆柱形孔隙。可以使用显微技术例如 SEM 测定孔隙形状。

[0053] 在一些实施方案中,第一和第二多孔区域的孔隙可以具有不同的表面化学性质。第一多孔区域的孔隙表面可以用第一表面基团进行化学改性,而第二多孔区域的孔隙表面可以不改性或者用不同于第一表面基团的第二表面基团进行化学改性。例如,第一多孔区域的孔隙表面可以用氨基硅烷例如 3- 氨丙基三乙氧基硅烷进行硅烷化,而第二多孔区域的孔隙表面可以用巯基硅烷例如 3- 巍基丙基三甲氧基硅烷进行硅烷化。

[0054] 在一些实施方案中,第一和第二多孔区域的孔隙可以具有不同的孔隙密度。例如,第一多孔区域可以具有较高的孔隙密度,反之亦然。

[0055] 在一些实施方案中,第一和第二多孔区域的至少一个可以是可生物降解区域。在一些实施方案中,第一和第二多孔区域均可以是可生物降解的。在一些实施方案中,整个颗粒形体可以是可生物降解的。

[0056] 一般而言,多孔硅取决于其孔隙率和孔隙尺寸可以是生物惰性、生物活性或可生物降解的。多孔硅的生物降解速率或速度也可以取决于其孔隙率和孔隙尺寸,见例如 Canham, Biomedical Applications of Silicon, Canham LT 编辑。Properties of porous silicon. EMIS data review series No. 18. London : INSPEC. 371-376 页。生物降解速率还可以取决于表面改性。因此,可以使得该颗粒的第一多孔区域具有第一生物降解速率,而第二多孔区域具有与第一生物降解速率不同的第二生物降解速率。

[0057] 在一些实施方案中,第一多孔和第二区域中的每一个可以具有大于 200nm、或大于 250nm、或大于 300nm 的厚度或最小特征尺寸。

[0058] 在一些实施方案中,颗粒可以没有或基本上没有成核层,该成核层是不规则的多孔层,其通常在电化学湿法蚀刻的初始阶段即当蚀刻溶液开始渗入衬底内时形成。成核层的厚度可以取决于蚀刻的衬底和电化学蚀刻工艺的参数。对于可用于制备纳米尺度孔隙的衬底和蚀刻的参数,成核层的厚度可为 1nm- 约 200nm。

[0059] 在一些实施方案中,颗粒的外表面可以具有与第一和第二多孔区域的至少一个的表面化学性质不同的表面化学性质。然而,在一些实施方案中,颗粒的外表面可以具有与第一和第二多孔区域的表面化学性质均不同的表面化学性质。

[0060] 颗粒可以是自顶向下制备的颗粒,即利用自顶向下微米加工或纳米加工技术例如光学光刻法 (photolithography)、电子束光刻法、X 射线光刻法、深紫外光刻法、纳米压印光刻法 (nanoimprint lithography) 或蘸笔纳米刻蚀法 (dip-pen lithography) 制得的颗粒。这些制备方法可允许按比例放大制备尺寸均匀或基本相同的颗粒。

[0061] 因此,本发明还提供了包含多个颗粒的组合物,其中所述多个颗粒中的每个颗粒包含由外表面限定的形体,其中所述形体包含第一多孔区域和第二多孔区域,该第二多孔区域在选自孔隙密度、孔隙尺寸、孔隙形状、孔隙电荷、孔隙表面化学性质和孔隙取向中的至少一种性能方面与第一区域不同。

[0062] 根据第二实施方案,颗粒可以包含由外表面限定的形体,其中所述形体包含湿法蚀刻的多孔区域即通过湿法蚀刻技术例如电化学湿法蚀刻产生的多孔区域,并且其中所述颗粒不包括与湿法蚀刻有关的成核层。

[0063] 第二实施方案的颗粒可以具有与上面就第一实施方案的颗粒所讨论的相同尺寸和形状。湿法蚀刻的多孔区域具有的性能可以与第一实施方案的颗粒的第一或第二多孔区域的性能相同。第二实施方案的颗粒的外表面可以与第二实施方案的颗粒的外表面具有相同的性能。如第一实施方案的颗粒,第二实施方案的颗粒可以是自顶向下制备的颗粒。

[0064] 第二实施方案的颗粒可以是包含多个颗粒的组合物的一部分,所述多个颗粒的尺寸均匀并且与第二实施方案的颗粒基本相同。第一和第二实施方案的颗粒可根据下面详述的多孔颗粒制备方法制得。本发明的颗粒可用于包括药物输送在内的各种应用。在某些情形中,可以将活性剂例如治疗剂或成像剂直接负载在颗粒孔隙中。而在一些情形中,可以

将包含活性剂的较小尺寸颗粒进而负载在上述孔隙中，例如美国申请 no. 11/836,004 披露的。制备多孔颗粒的方法

[0065] 制备多孔颗粒的方法可以包括提供衬底，在衬底表面上形成多孔层，在衬底上图案化出一个或多个颗粒和从该衬底释放所述颗粒，使得个体被释放的颗粒包括部分多孔层。可以按直接或相反顺序进行多孔层形成和图案化。换言之，在一些情形中，多孔层形成可以在图案化之前，而在一些其它实施方案中，多孔层形成可以接在图案化之后。本发明的方法利用微 / 纳米制备技术，这些技术具有下面优点 1) 制备具有包括但不限于球形、方形、矩形和椭圆形的各种预定形状的颗粒的能力；2) 非常精确的尺寸控制；3) 对孔隙率和孔隙分布的 控制；4) 复杂表面改性是可能的。衬底

[0066] 衬底可以由许多材料中的任一种或一些构成。优选地，衬底具有至少一个平坦表面，在该表面上可图案化出一个或多个颗粒。优选地，衬底包含可湿法蚀刻的材料，即可通过湿法蚀刻技术例如电化学蚀刻产生多孔性的材料。

[0067] 在某些实施方案中，衬底可以是晶态衬底例如晶片。在某些实施方案中，衬底可以是半导体衬底，即包含一种或多种半导体材料的衬底。半导体材料的非限制性例子包括 Ge、GaAs、InP、SiC、 $\text{Si}_x\text{Ge}_{1-x}$ 、GaP 和 GaN。在多个实施方案中，可以优选利用硅作为衬底的材料。可对衬底的性能例如掺杂水平、电阻率和表面的结晶取向进行选择以获得所需的孔隙性能。形成多孔层

[0068] 可以使用许多技术在衬底上形成多孔层。优选地，使用湿法蚀刻技术即通过将衬底暴露于包含至少一种蚀刻剂例如强酸的蚀刻溶液来形成多孔层。特定的蚀刻剂可取决于衬底的材料。例如，对于锗衬底，这样的蚀刻剂可以是盐酸 (HCl)，而对于硅衬底，蚀刻剂可以是氟化氢蚀刻剂。优选地，使用电化学蚀刻工艺进行多孔层的形成，其间使蚀刻电流穿过衬底。例如在 Salonen 等, Journal of Pharmaceutical Sciences, 2008, 97 (2), 632 中详述了硅衬底的电化学蚀刻以形成多孔硅层。对于硅衬底的电化学蚀刻，蚀刻溶液除 HF 还可以包括水和 / 或乙醇。

[0069] 在一些实施方案中，在电化学蚀刻处理期间，衬底可以充当电极之一。例如，在硅的电化学蚀刻期间，硅衬底可以充当阳极，而阴极可以是惰性金属例如 Pt。在这样的情形中，在与惰性金属阴极背向 (facing away) 的衬底侧形成多孔层。而在一些其它实施方案中，在电化学蚀刻期间，可以将衬底放置在两个各自可以包含惰性金属的电极之间。

[0070] 可以在耐蚀刻剂的反应器或槽中进行电化学蚀刻处理。例如，当蚀刻剂是 HF 时，可以在包含耐 HF 的材料的反应器或槽中进行电化学蚀刻处理。耐 HF 的材料的例子包括含氟聚合物例如聚四氟乙烯 (polytetrafluoroethylene)。可以通过监控在电极之一的电流例如通过监控阳极电流 (恒电流) 或电压 (恒电势) 进行电化学蚀刻。在一些实施方案中，可以优选以恒定电流密度进行电化学蚀刻，这可以允许所形成的多孔层性能的较好控制和 / 或样品间较好的重现性。

[0071] 在一些实施方案中，如果需要形成两个不同的稳定的多孔区域，可以施加两种不同的恒定电流。例如，可以施加第一电流密度以形成第一稳定多孔层，然后可以施加第二电流密度以形成孔隙尺寸和 / 或孔隙率可与第一稳定多孔层不同的第二稳定多孔层。

[0072] 在一些实施方案中，可以通过选择电化学蚀刻工艺的参数例如蚀刻溶液的浓度和组成、施加的电流 (和电压)、蚀刻时间、温度、搅拌条件、有无光照 (和光照参数如强度和

波长),以及蚀刻的衬底的参数例如衬底的组成、衬底的电阻率、衬底的结晶取向和衬底的掺杂水平及类型,来调节所形成的多孔层的参数例如孔隙尺寸、孔隙率、厚度、孔隙分布和/或孔隙形状,并且因此调节制备的颗粒的各自参数。

[0073] 在一些实施方案中,沿着所形成的多孔层的孔隙可以具有预定的纵向分布,其是垂直或基本垂直于衬底表面的分布。可通过改变电化学蚀刻期间的电流密度产生这样的纵向分布。对于多孔层中的纵向孔隙,可以改变孔隙率和孔隙尺寸。因此,在一些实施方案中,多孔层中和制备的多孔颗粒中分布的孔隙可以在顶部即在衬底的表面具有具有较小尺寸,而在衬底的底部即较深处具有较大孔隙。而在一些实施方案中,多孔层中和制备的多孔颗粒中分布的孔隙可以在顶部具有较大尺寸,而在底部具有小尺寸。在一些实施方案中,多孔层中和制备的多孔颗粒中分布的孔隙还可以在顶部和在底部具有不同的孔隙率。

[0074] 在多个实施方案中,电化学蚀刻可用短时间的较大电流脉冲来开始以防止或减少成核层的形成。还可以通过在形成多孔层后蚀刻成核层来除去成核层。可以通过干法蚀刻技术例如 RIE 进行这样的蚀刻。可采取适当措施来保护下面的区域。例如,可将光致抗蚀剂置于表面上,并且可以通过焙烧进行平坦化,然后可以施加等离子体深蚀(etch-back)以暴露衬底待蚀刻的表面部分。

[0075] 对于电化学蚀刻,可以用导电层例如金属层涂覆衬底的背侧(backside)即与形成多孔层的一侧相对的衬底侧,以确保电接触。可以使用包括热蒸发和溅射的许多技术涂覆这样的导电层。成核层

[0076] 在电化学蚀刻期间,蚀刻溶液可通过成核层的形成开始其孔隙形成,所述成核层是衬底的表面层并且其中的孔隙具有与多孔层的所需性能不同的性能。该成核层的特征可以在于其孔隙性能和有关的表面粗糙度比孔隙尺寸更大程度的不规则性。

[0077] 在许多应用中,多孔颗粒表面上的成核层是不希望的。例如,在硅多孔颗粒用于将较小尺寸颗粒负载于其内部时,较大颗粒表面上的成核层可降低负载效率。

[0078] 在一些实施方案中,除去或防止形成成核层。在一些实施方案中,电化学蚀刻期间,在施加电流以在多孔层中产生所需孔隙之前,可以施加较大的电流以防止成核层的形成。而在一些实施方案中,在形成多孔层后,可以通过干法蚀刻例如 RIE 除去成核层。图案化

[0079] 可以使用许多技术中的任一种或任一些在衬底表面上图案化出一个或多个颗粒。在多个实施方案中,使用光刻技术例如光学光刻法、X 射线光刻法、深紫外光刻法、纳米压印光刻法或蘸笔纳米刻蚀法进行图案化。光学光刻技术可例如为接触对准器光刻法(contact aligner lithography)、扫描器光刻法(scanner lithography)或浸没透镜光刻法(immersion lens lithography)。使用不同掩模(在光学光刻法情形中)或模具,有可能设计具有许多预定规则形状即非随意形状的颗粒,所述形状例如球形、方形、矩形、椭圆形、盘形和半球形。可以使用图案化来限定颗粒的侧面形状和尺寸,即颗粒在平行于衬底表面的横截面的形状和尺寸。当在图案化之前形成多孔层时,制备的颗粒的侧面尺寸与图案化的轮廓(feature)的侧面尺寸基本相同。当在形成多孔层之前进行图案化时,制备的颗粒的侧面尺寸可以大于图案化轮廓的侧面尺寸。图案化允许制备具有预定规则即非随意的侧面形状的颗粒。例如,在光学光刻图案化中,可以使用各种形状的掩模产生所需预定形状,而在纳米压印光刻法中,出于相同目的可以使用不同形状的模具或印模。颗粒预定的非

随意侧面形状不受特定限制。例如，颗粒可以具有圆形、方形、多边形和椭圆形的形状。释放

[0080] 在一些实施方案中，在图案化和多孔层形成步骤后通过电抛光可从晶片释放颗粒，所述电抛光可包括向晶片施加足够大电流密度。而在一些实施方案中，颗粒从晶片释放可包括形成另外的多孔层，该多孔层比已形成的多孔层具有更大的孔隙率。这种较高孔隙率的层可称作释放层。该释放层可具有足够大的孔隙率，从而使其在需要时可易于使用例如机械技术如将衬底暴露于超声能量来进行破碎。同时，释放层可具有足够强度以保持先前形成的未被衬底触及的多孔层。表面改性

[0081] 可以使用许多技术中的任一种或一些对颗粒的表面性能即颗粒外表面的表面性能和 / 或颗粒孔隙的表面性能进行改性。在许多实施方案中，在释放颗粒之前，进行所制备颗粒的表面改性并同时使颗粒仍不触及衬底。颗粒的表面改性的类型可以包括但不限于化学改性（包括聚合物改性和氧化）；等离子体处理；金属或金属离子涂覆；化学气相沉积（CVD）涂覆，原子层沉积；蒸发和溅射薄膜，以及离子注入。在一些实施方案中，对于生物医学靶向和控制降解，表面处理是生物的。

[0082] 因为可以在将颗粒从衬底释放之前进行颗粒的表面改性，所以不对称表面改性也是可能的。不对称表面改性表示颗粒一侧上的表面改性不同于颗粒另一侧上的表面改性。例如，颗粒表面的一侧可以是改性的，而颗粒表面的另一侧可以保持未改性。例如，颗粒的孔隙可以用牺牲材料如牺牲性光致抗蚀剂全部或部分填充。因此，在表面改性期间仅将颗粒外表面进行处理。在选择性地除去牺牲材料后，仅颗粒外表面是改性的，即颗粒的孔隙表面保持未改性。在一些实施方案中，可以通过例如光学光刻法将外表面图案化，使得外表面的一部分可以具有一种改性，而外表面的另一部分可以具有另一种改性。在文中将进一步给出示例性的表面改性操作流程（protocol）。通过下面实施例（虽然绝非限于此）来进一步描述这里所述的实施方式。实施例 1：多孔硅颗粒的制备。电抛光释放。

[0083] 在图 1A 和 1B 示意性地说明的方法中，颗粒图案化是在多孔层形成之前并且通过电抛光进行颗粒的释放。该制备可在获得硅晶片 101 的情况下开始。可任选地通过处理例如 KOH 浸没或反应性离子蚀刻（RIE）将晶片 101 的表面粗糙化。表面粗糙化可以有助于除去或防止表面上成核层的形成。然后可以在晶片 101 的至少一个表面上沉积保护层 102 以保护晶片在 HF 基溶液中不受到电化学蚀刻。保护层 102 可以为在 HF 溶液中抵抗电化学蚀刻的材料。这样的材料的例子包括氮化硅或光致抗蚀剂。

[0084] 然后可以将保护层 102 图案化。图 1A 和 1B 说明了该保护层通过光刻技术进行图案化。如图 1Ac 和图 1Bc，将抗性材料层 103 沉积在保护层 102 上方。该抗性材料可以是在保护层被除去的条件下不被除去的材料。这样的材料的一个例子是光致抗蚀剂。见图 1Ac 和图 1Bc，可以除去晶片前表面上的保护层 102 的不需要的区域以及晶片背侧上的保护层。见图 1Ad，还可以除去抗性材料 103。可以将保护层图案化以使得保护层的图案化区域 110 之间的空间限定所制备的颗粒的形状和尺寸。

[0085] 在一些情形中，如图 1Bd 中所说明，可以在保护层的图案化区域 110 之间的空间 104 中形成沟槽。可以通过例如干法蚀刻技术如 RIE 形成沟槽。可以利用沟槽的深度和形状来限定颗粒垂直于衬底表面的横截面且因此限定颗粒的形状。沟槽的深度和形状还可以控制所制备的颗粒的机械和 / 或多孔性能。

[0086] 见图 1Af 和 1Bf, 多孔层 106 可以形成在不受保护层的图案化区域 110 保护的空间内及周围。为形成多孔层 106, 可以在直流电流下, 将晶片暴露于可包括 HF 和任选地包括表面活性剂例如乙醇的溶液, 可以对所述电流的值进行选择以产生所需尺寸的孔隙。见图 1Ae, 如果成核层 105 是不希望的, 可以在施加对应于所需孔隙尺寸的直流电流之前施加较大的直流电流。

[0087] 所形成的多孔层 106 在不受图案化区域 110 保护的区域和在保护层区域 110 下的衬底区域可以具有两种不同的孔隙取向。前者可以具有垂直于或基本垂直于衬底表面取向的孔隙, 而后者可以具有平行于衬底表面取向的孔隙或与该表面成基本不同于 90° 的角度的孔隙。

[0088] 见图 1Ag, h 和 1Bg, h, 可以通过电抛光释放颗粒 108 或 109, 其可在多孔层 106 下面形成间隙 107。然后可以除去剩余的保护层。可以通过包括过滤的许多技术将颗粒收集在溶液中。颗粒 109 具有形成在它们之中的可限定它们的形状和它们的机械及多孔性能的沟槽。例如, 沟槽下的颗粒 109 的部分具有的孔隙尺寸和孔隙率可以与颗粒 109 的侧部即颗粒 109 的无沟槽部分的孔隙尺寸和孔隙率不同。实施例 2. 多孔硅颗粒的制备。通过第二多孔层的形成进行释放。

[0089] 在图 2A 和 2B 示意性地说明的方法中, 颗粒图案化在多孔层形成之前并且通过形成第二多孔层进行颗粒的释放。该制备方法可在获得硅晶片 201 的情况下来开始。如在先前的操作流程中, 可以通过例如 KOH 浸没或 RIE 将晶片 201 的表面粗糙化。如在实施例 1 中, 然后可在晶片上沉积保护层 202 以保护晶片在 HF 基溶液中不受到电化学蚀刻, 见图 2Aa。如在实施例 1 中, 然后可使用例如光刻技术将保护膜 202 图案化, 见图 2Ab, c 和 2Bb, c。如在实施例 1 中, 图案化可以包括沉积抗性膜 203, 见图 2Bb 和 2Ab。可以除去晶片前侧上保护膜的不需要区域, 以及晶片 201 的背侧上的保护膜, 见图 2Bc 和 2Ac。如在实施例 1 中, 可以将保护层 202 图案化以使得图案化区域 210 之间的空间限定所制备的颗粒的形状和尺寸。

[0090] 在一些情形中, 如图 2Bd 中所说明, 可以在保护层的图案化区域 210 之间的空间中形成沟槽 204。可以通过干法蚀刻技术如 RIE 形成沟槽。可以利用沟槽的深度和形状来限定颗粒垂直于衬底表面的横截面且因此限定颗粒的形状。沟槽的深度和形状还可用于控制所形成的颗粒的机械和多孔性能。

[0091] 见图 2Ae, f 和 2Bf, 多孔层 206 可以形成在不受保护层的图案化区域 210 所保护的空间内及周围。为形成多孔层 206, 可以在直流电流下, 将晶片暴露于可包括 HF 和任选地包括表面活性剂的溶液, 可以对所述电流的值进行选择以产生所需尺寸的孔隙。如果成核层是不希望的, 可以在施加对应于所需孔隙尺寸的直流电流之前施加较大的直流电流。

[0092] 所形成的多孔层 206 在不受图案化区域 210 保护的区域和在保护层区域 210 下的衬底区域可以具有两种不同的孔隙取向。前者可以具有垂直于或基本垂直于衬底表面取向的孔隙, 而后者可以具有平行于衬底表面取向的孔隙或与衬底表面成基本不同于 90° 的角度的孔隙。

[0093] 在多孔层 206 形成后, 可以施加较大的电流以形成比第一层具有更大孔隙率的第二多孔层 207, 见图 2Bf 和 2Af。可对该较大电流进行选择使得第二多孔层 207 对于机械破坏是足够脆的, 但是仍可将颗粒保持在原处。

[0094] 如果没有较早除去成核层,可以在该阶段使用干法蚀刻技术例如 RIE 将其除去。然后除去保护膜的图案化区域 210,见图 2Ag 和 2Bg。如果需要,然后可将被第二多孔层 207 保持在晶片 201 中的颗粒化学改性。

[0095] 可以通过破碎掉第二多孔层 207 而在溶液中将颗粒 208 或 209 从晶片 201 释放,这可通过机械方法例如将晶片暴露于超声振动来进行,见图 2Ah 和 2Bh。颗粒 209 具有形成在它们之中的、可限定它们的形状和它们的机械及多孔性能的沟槽。例如,沟槽下的颗粒 209 的部分具有的孔隙尺寸和孔隙率可以与颗粒 209 的侧部即颗粒 209 的 无沟槽部分的孔隙尺寸和孔隙率不同。

[0096] 实施例 1 和 2 中制备的颗粒的形状根据蚀刻条件可以为半球形、碗形、锥台形等。例如,对于碗形形状,碗形体的深度可取决于在化学湿法蚀刻之前形成到颗粒图案内的沟槽的深度。实施例 3. 多孔硅颗粒的制备

[0097] 在图 3 示意性地说明的方法中,多孔层形成在颗粒图案化之前。该方法可在获得硅晶片 301 的情况下开始。为形成多孔层 302,然后可在直流电流下,将晶片暴露于可包含 HF 和任选地包含表面活性剂的溶液,可以对所述电流的值进行选择以在层 302 中获得所需孔隙尺寸,见图 3a。可随后施加较大的电流以在第一多孔层下面的衬底 301 中形成第二多孔层 303。可对该较大电流进行选择使得第二多孔层 303 比第一多孔层 302 具有更大的孔隙率,见图 3b。优选地,可对该较大电流进行选择使得多孔层 303 对于必要时的机械破坏是足够脆的,但同时仍可将形成的颗粒原地保持在晶片内。

[0098] 在形成第二多孔层后,可以将颗粒图案化。例如,可将光致抗蚀剂层沉积到多孔硅膜 301 上。然后可将该光致抗蚀剂层图案化以限定出颗粒。例如,在图 3 中,光致抗蚀剂层的图案化区域 304(图 3c) 限定出颗粒。可通过例如干法蚀刻如 RIE 除去多孔硅层 302 的不需要区域即多孔层 302 未被光致抗蚀剂层的图案化区域 304 覆盖的区域,见图 3d。然后可除去光致抗蚀剂层的图案化区域 304。

[0099] 如果需要,可将被第二多孔层 303 保持在晶片 301 中的颗粒(见图 3e) 进行化学改性。可以在溶液中通过破碎掉第二多孔层 302 将颗粒 306 从晶片 301 释放,这例如可通过机械方法如将晶片暴露于超声振动来进行,见图 3f。实施例 4. 多孔硅颗粒 I 的高产率制备

[0100] 可以将实施例 3 的方法转变为多层方法,该方法可以允许产生高产率制备的颗粒。该方法可以在获得硅晶片 401 的情况下开始。然后可将晶片 401 暴露于 HF / 表面活性剂溶液,并且可以施加直流电流一定时间以形成第一多孔硅层 402,见图 4a。然后可以施加较大电流以形成具有更大孔隙率的第二多孔层 403 作为释放层。可对该较大电流进行选择使得第二多孔层 403 对于机械破坏是足够脆的,但同时可将颗粒保持在晶片 401 内。

[0101] 可以重复形成稳定多孔层例如第一多孔层 402 和形成易破碎释放多孔层例如第二多孔层 403 的步骤,以形成周期性分层结构。例如,图 4b 显示了这样的周期性结构,其中稳定多孔层 402 被易破碎的释放层 403 间隔开。然后可以进行颗粒的图案化。

[0102] 例如,可以将掩模层如金属膜沉积在顶部第一多孔层 402 上。可将光致抗蚀剂层置于该掩膜的顶部。在不沉积金属掩膜的情形中,可以将光致抗蚀剂直接置于顶部第一多孔层 402 上。然后,可以应用光刻技术以将光致抗蚀剂层图案化。如图 4c 中所示,图案化的光致抗蚀剂层可以包括图案化的光致抗蚀剂区域,该区域可以限定出所制备颗粒的形状和

尺寸。然后可除去周期性多孔结构的不需要的区域，即该周期性结构未被图案化的光致抗蚀剂区域 404 覆盖的区域，以形成顶部为图案化光致抗蚀剂区域 404 的叠层 406，见图 4d。然后，见图 4e，通过使用例如 piranha 溶液（1 体积 H_2O_2 和 2 体积 H_2SO_4 ），可以从叠层 406 的顶部除去光致抗蚀剂膜和 / 或掩膜。如果需要，由部分稳定多孔层形成并且被可释放多孔层保持在叠层 406 中的颗粒 405 然后可进行化学改性。通过机械方法例如将晶片 401 与叠层 406 一起暴露于超声振动来进行颗粒 405 从叠层 406 到溶液中的释放，见图 4f。实施例 5. 多孔硅颗粒 II 的高产率制备

[0103] 本实施例给出了用于高产率制备多孔硅颗粒的备选方法。从硅晶片 501 开始，可以在晶片上沉积保护层以保护晶片不遭受各向异性蚀刻例如深 RIE。该保护层可例如为二氧化硅膜或光致抗蚀剂膜。可将该保护膜图案化以形成保护层的图案化区域 502，该区域限定出待制备的颗粒的横截面形状和尺寸，见图 5a。可按类似于图 1A(a)–(d) 中所说明的保护层的图案化进行该保护层的这种初始图案化。

[0104] 然后可以将各向异性蚀刻技术应用于晶片的未保护区域以在保护膜的图案化区域 502 的下面形成柱形物 503，见图 5b。然后可以除去柱形物 503 顶部上的保护膜 502。然后，可以在柱形物 503 上方和在柱形物 503 之间的蚀刻区域 508 中沉积第二保护层 504，见图 5c。第二保护层 504 可使得其能够保护晶片在 HF 基溶液中不受到电化学蚀刻。例如，第二保护层 504 可为氮化硅膜或光致抗蚀剂膜。然后通过用例如蚀刻或平坦化除去部分第二保护层 504，将柱形物 503 的顶部暴露。优选地，在这样的去除后，第二保护层 504 在侧面上和在蚀刻区域 508 的底部保持不被触及，见图 5d。

[0105] 之后，可在施加的直流电流下将具有图案化的柱形物的晶片暴露于 HF 基溶液以形成第一多孔层 505，该多孔层是可由其形成颗粒的稳定多孔层。可对所施加的直流电流进行选择以在颗粒中形成具有所需尺寸的孔隙。之后，可施加较大电流以形成第二多孔层 506，该多孔层是比第一多孔层 505 具有更大孔隙率的释放多孔层。可对该较大电流进行选择，使得在一方面该释放多孔层对于机械破坏是足够脆的，和在另一方面对于将颗粒在释放之前保持在原处是足够强的。可重复形成稳定多孔层例如层 505 和形成释放层例如层 506 的步骤所需次数以在柱形物 503 中形成周期性分层结构。例如，图 5(e) 显示由交替的稳定多孔层 505 和释放多孔层 506 形成的周期性结构 509。在形成周期性叠层结构 509 时，可以除去剩余的第二保护层 504，见图 5f。

[0106] 如果需要，可将由部分稳定多孔层 505 形成且被可释放多孔层 506 保持在周期性叠层结构 509 中的颗粒 507 进行化学改性。可以通过机械方法例如将晶片 501 与叠层 509 一起暴露于超声振动来进行颗粒 507 从叠层 509 到溶液的释放，见图 5g。

[0107] 在上述方法中，可用电抛光替代形成大孔隙率释放层的步骤。在这种情形中，形成的周期性结构可以包括交替的稳定多孔层和通过电抛光形成的间隙而不是释放多孔层。该稳定多孔层可由剩余的第二保护层 504 保持不被晶片触及。在这样的情形中，可通过除去剩余的第二保护层进行所形成的颗粒从稳定多孔层的释放。在释放之前，颗粒可进行化学改性并同时仍不被晶片触及。 表面改性操作流程

[0108] 下面提供了示例性操作流程，该操作流程可用于通过氧化、硅烷化和连接目标部分例如抗体将硅颗粒进行表面改性。硅微粒的氧化

[0109] 可在保持于加热板（80–90 °C）上的玻璃烧杯内将 IPA 中的硅微粒干燥。可在

piranha 溶液 (1 体积 H₂O₂ 和 2 体积 H₂SO₄) 中将硅颗粒氧化。在加入 H₂O₂ 后可将颗粒进行超声处理并然后可加入酸。可将悬浮体加热至 100–110℃ 保持 2 小时并同时进行间歇超声处理以分散颗粒。然后可在去离子水中洗涤悬浮体直到悬浮体的 pH 为约 5.5–6。然后可将颗粒转移到合适的缓冲液、IPA(异丙醇) 中或者贮存在水中且进行冷藏直到下一步使用。硅烷化

[0110] 氧化。在硅烷化处理之前, 可在 1.5M HNO₃ 酸中将氧化的颗粒羟基化约 1.5 小时 (室温)。可在去离子水中将颗粒洗涤 3–5 次 (洗涤可包括悬浮在水中和离心分离, 接着是上清液的去除和该工序的重复)。

[0111] APTES 处理。可通过在 IPA 洗涤颗粒两次而将该颗粒悬浮在 IPA(异丙醇) 中。然后可在室温下将颗粒悬浮在含有 0.5% (v/v) APTES(3-氨基丙基三乙氧基硅烷) 的 IPA 溶液中 45 分钟。然后可通过离心分离用 IPA 洗涤颗粒 4–6 次并将其贮存在冷藏的 IPA 中。作为替代方案, 可将颗粒进行等分 (aliquot)、干燥并且在真空和干燥剂下贮存直到下一步使用。

[0112] MPTMS 处理。可使用与上述相同的工序在 HNO₃ 中将颗粒羟基化。在用水和 IPA 洗涤后, 可在 IPA 中用 MPTMS(3-巯基丙基三甲氧基硅烷) 0.5% v/v 和 0.5% v/v 将颗粒硅烷化 4 小时。然后可用 IPA 将颗粒洗涤 4–6 次, 并然后将其贮存在冷藏的 IPA 中或者进行等分、干燥和在真空及干燥剂下贮存。

[0113] 抗体的缀合。可按上述用 APTES 和 / 或 MPTMS 将微颗粒改性。可使用磺基 SMCC、4-N-马来酰亚胺基甲基环己烷-1-羧酸琥珀酰亚胺 酯 (SMCC) 交联剂的水溶性类似物将颗粒与抗 VEGFR2 抗体交联。用于将 APTES 和 MPTMS 颗粒二者与抗 VEGFR2 缀合的颗粒总数可分为约 7.03×10^6 。可洗涤这些颗粒并且用含有 0.5% Triton X-100 的磷酸盐缓冲液离心分离 6 次, 接着用普通 (plain) 磷酸盐缓冲液洗涤 4 次, 然后在酶标仪 (plate reader) 上读出。

[0114] 在实验上证明了抗体例如 IgG、EGFR、VEGFR 到纳米多孔硅颗粒的固定, 其通过表面硅烷化 (sialinization)、接着随后是交联方法经由化学支架进行固定, 所述交联方法涉及能够共价联结这些抗体的易于获得的蛋白质交联剂。用 APTES 进行表面改性

[0115] 在示例性的表面改性中, 可在 1.5M HNO₃ 中将多孔硅颗粒羟基化 1 小时。通过在室温下用在异丙醇 (IPA) 中包含 0.5% v/v 3-氨基丙基三乙氧基硅烷 (APTES) 的溶液进行硅烷化 30 分钟在表面上引入胺基。可在 IPA 中使用 0.5% v/v 3-巯基丙基三甲氧基硅烷 (MPTMS) 和 0.5% v/v H₂O 将硫醇基涂布在表面上。可将 APTES 涂布和 MPTMS 涂布的颗粒悬浮在磷酸盐缓冲盐水 (ssline) (PBS) 中并且在室温下将其与如下交联剂反应 1 小时 : 1mM N-琥珀酰亚胺基-S-乙酰硫代乙酸酯 (SATA)、1mM 4-(N-马来酰亚胺基甲基) 环己烷-1-羧酸磺基琥珀酰亚胺酯 (磺基 SMCC)、1mM [4-碘乙酰基] 氨基苯甲酸 N-琥珀酰亚胺酯 (磺基 SIAB) 或 1mM 6-(3-[2-吡啶二硫基]-丙酰氨基) 己酸琥珀酰亚胺酯 (SPDP)。然后可将抗体生物缀合在所述颗粒上。实施例 6 :“大孔”硅颗粒的制备

[0116] 图 6 显示了按如下制备的 1.2 μm 硅多孔颗粒的扫描电子图像。使用具有 0.005 Ω·cm (ohm·cm) 电阻率的重掺杂 p++ 型 (100) 晶片 (Silicon Quest Inc) 作为衬底。通过低压化学气相沉积 (LPCVD) 系统沉积 200nm 的氮化硅层。用 EVG 620 对准器 (真空接触), 使用标准光学光刻法图案化出 1 μm 的圆形颗粒图案。然后通过反应性离子蚀刻 (RIE)

选择性地除去氮化硅。通过 RIE 除去晶片背侧上的氮化硅。将 300nm 的硅沟槽蚀刻到暴露的颗粒图案中的硅内。用 piranha 溶液 ($H_2SO_4 : H_2O_2 = 3 : 1$, 体积) 除去光致蚀刻剂。将铝膜涂覆在晶片的背侧。然后将该晶片置于自制的 **Teflon®** 槽中用以电化学蚀刻。随着施加 $80mA/cm^2$ 的电流密度 25 秒钟, 在氢氟酸 (HF) 和乙醇 (3 : 7v/v) 的混合物中形成纳米孔隙。通过施加 $400mA/cm^2$ 的电流密度 6 秒钟形成释放高孔隙率层。在用 HF 除去氮化物层后, 通过暴露于超声波 1 分钟将颗粒释放到 IPA 中。收集并贮存包含多孔硅颗粒的 IPA。

[0117] 使用 LEO 1530 扫描电子显微镜测定硅颗粒的形貌。将 IPA 中的颗粒直接置于铝 SEM 样品台上并进行干燥。将具有该颗粒的 SEM 台装入 LEO 1530 样品室内。电子束的加速电压为 10kV, 工作距离为约 5mm。

[0118] 图 6 中的 SEM 图像显示了具有平行于晶片表面的圆形 (直径为 $1.2\mu m$) 形状的颗粒的底视图, 即制备期间远距离晶片的前表面的侧部的视图。图 6 中颗粒的整体 3 维形状为半球形。图 6 中的图像显示了区域 601 和 602, 这些区域分别对应于平行于表面或与表面成角度的孔隙以及垂直于表面的孔隙。颗粒中心的孔隙尺寸为约 30nm。所得颗粒比初始图案大, 这是因为在电化学蚀刻期间多孔层可穿透到下面并且进入衬底的受保护区域。实施例 7. 椭圆形“大孔”硅颗粒的制备

[0119] 图 7 显示了具有椭圆形横截面的硅颗粒的 SEM 图像。该颗粒按如下制备。使用具有 $0.005\Omega\text{-cm}$ 电阻率的重掺杂 p++ 型 (100) 晶片 (Silicon Quest Inc) 作为衬底。通过低压化学气相沉积 (LPCVD) 系统沉积 200nm 的氮化硅层。使用 EVG 620 对准器, 利用标准光学光刻法图案化出 $2\mu m$ 的椭圆形颗粒。然后通过反应性离子蚀刻 (RIE) 选择性地除去该氮化物。通过 RIE 除去晶片背侧上的氮化硅。将 600nm 的硅沟槽蚀刻到暴露的颗粒图案中的硅内。用 piranha 溶液 ($H_2SO_4 : H_2O_2 = 3 : 1$, 体积) 除去光致蚀刻剂。然后将晶片置于自制的 **Teflon®** 槽中用以电化学蚀刻。蚀刻溶液是氢氟酸 (HF) 与乙醇的混合物 (3 : 7v/v)。施加 $400mA/cm^2$ 的高密度电流 1 秒钟以除去成核层。然后随着施加 $80mA/cm^2$ 的电流密度 25 秒钟形成纳米孔隙。通过施加 $400mA/cm^2$ 的电流密度 6 秒钟形成高孔隙率释放层。在用 HF 除去氮化物层后, 通过超声处理 1 分钟将颗粒释放到 IPA 中。收集并贮存包含多孔硅颗粒的 IPA 溶液。将含有制备的颗粒的 IPA 溶液滴直接置于铝 SEM 样品台上并进行干燥。使用 LEO 1530 扫描电子显微镜测定 SEM 图像。电子束的加速电压为 10kV, 工作距离为约 5mm。图 7 中的 SEM 图像显示了所得颗粒的顶视图。该颗粒具有区域 701, 在该区域中孔隙平行于表面或与表面成角度, 和区域 702, 在该区域中孔隙垂直于表面。实施例 8：“小孔”硅颗粒的制备

[0120] 图 8 是显示具有半球形形状的 $3.1\mu m$ 颗粒的 SEM 图像。按如下制备该颗粒。使用具有 $0.005\Omega\text{-cm}$ 电阻率的重掺杂 p++ 型 (100) 晶片 (Silicon Quest Inc) 作为衬底。通过低压化学气相沉积 (LPCVD) 系统在衬底上沉积 200–350nm 的氮化硅层。使用光学光刻法来图案化出 $2\mu m$ 的圆形颗粒图案。然后通过反应性离子蚀刻 (RIE) 选择性地除去该氮化物。通过 RIE 除去晶片背侧的氮化硅。用 piranha 溶液 ($H_2SO_4 : H_2O_2 = 3 : 1$, 体积) 除去光致蚀刻剂。然后将晶片置于自制的 **Teflon®** 槽中用以电化学蚀刻。随着施加 $6mA/cm^2$ 的电流密度 1 分 45 秒钟在氢氟酸 (HF) 和乙醇 (1 : 1v/v) 的混合物中形成纳米孔隙。通过在氢氟酸 (HF) 和乙醇 (2 : 5v/v) 的混合物中施加 $320mA/cm^2$ 的较高电流密度 6 秒钟

形成高孔隙率释放层。在用 HF 除去氮化物层后,通过将衬底暴露于超声振动 1 分钟将颗粒释放。将在 IPA 中含有颗粒的液滴直接置于铝 SEM 样品台上并进行干燥。使用 LEO 1530 扫描电子显微镜测定 SEM 图像。电子束的加速电压为 10kV, 工作距离为约 5mm。图 8 中的 SEM 图像显示了制备的颗粒。插图证实所制备的颗粒具有小于 10nm 的孔隙尺寸。实施例 9 :“大孔”硅颗粒的制备

[0121] 图 10 显示了具有 500nm 沟槽的 $3.2 \mu\text{m}$ 硅颗粒的 SEM 图像。按如下制备该颗粒。使用具有 $0.005 \Omega\text{-cm}$ 电阻率的重掺杂 p++ 型 (100) 晶片 (Silicon Quest Inc) 作为衬底。通过低压化学气相沉积 (LPCVD) 系统沉积 100nm 的低应力氮化硅层。用 EVG 620 对准器, 使用标准光学光刻法图案化出 $2 \mu\text{m}$ 的圆形颗粒图案。然后通过反应性离子蚀刻 (RIE) 选择性地除去该氮化物。通过 RIE 除去晶片背侧的氮化硅。通过 RIE 将 500nm 的硅沟槽蚀刻到暴露的颗粒图案上的硅内。用 piranha 溶液 ($\text{H}_2\text{SO}_4 : \text{H}_2\text{O}_2 = 3 : 1$, 体积) 除去光致蚀刻剂。然后将晶片置于自制的 Teflon® 槽中用以电化学蚀刻。随着施加 16mA/cm^2 的电流密度 105 秒钟在氢氟酸 (HF) 和乙醇 (1 : 3v/v) 的混合物中形成纳米孔隙。通过施加 220mA/cm^2 的电流密度 6 秒钟形成较高孔隙率释放层。在用 HF 除去氮化物层后, 通过将晶片暴露于超声振动 1 分钟将颗粒释放到 IPA 中。收集并贮存含有多孔硅颗粒的 IPA 溶液。

[0122] 将在 IPA 中含有颗粒的液滴直接置于铝 SEM 样品台上并进行干燥。使用 LEO 1530 扫描电子显微镜测定 SEM 图像。电子束的加速电压为 10kV, 工作距离为约 5mm。图 10 中的 SEM 图像显示了所得的碗形颗粒。该颗粒在碗形的底部具有约 30nm 的孔隙, 而在侧部具有较小的孔隙。实施例 10 :以深沟槽蚀刻制备“大孔”硅颗粒

[0123] 图 11 显示了制备的具有通过硅蚀刻形成的 $1.5 \mu\text{m}$ 深沟槽的硅颗粒的 SEM 图像。该颗粒按如下制备。

[0124] 使用具有 $0.005 \Omega\text{-cm}$ 电阻率的重掺杂 p++ 型 (100) 晶片 (Silicon Quest Inc) 作为衬底。通过低压化学气相沉积 (LPCVD) 系统沉积 100nm 的低应力氮化硅层。使用 EVG 620 对准器, 利用标准光学光刻法图案化出 $2 \mu\text{m}$ 的圆形颗粒图案。然后通过反应性离子蚀刻 (RIE) 选择性地除去该氮化物。通过 RIE 除去晶片背侧上的氮化硅。将 1500nm 的硅沟槽蚀刻到暴露的颗粒图案上的硅内。用 piranha 溶液 ($\text{H}_2\text{SO}_4 : \text{H}_2\text{O}_2 = 3 : 1$, 体积) 除去光致蚀刻剂。然后将晶片置于自制的 Teflon® 槽中用以电化学蚀刻。通过施加 16mA/cm^2 的电流密度 105 秒钟在氢氟酸 (HF) 和乙醇 (1 : 3v/v) 的混合物中形成纳米孔隙。通过施加 220mA/cm^2 的电流密度 6 秒钟形成高孔隙率释放层。在用 HF 除去氮化物层后, 通过将晶片暴露于超声振动 1 分钟将颗粒释放到 IPA 中。收集并贮存含有多孔硅颗粒的 IPA 溶液。

[0125] 将在 IPA 中含有颗粒的液滴直接置于铝 SEM 样品台上并进行干燥。使用 LEO 1530 扫描电子显微镜测定 SEM 图像。电子束的加速电压为 10kV, 工作距离为约 5mm。图 11 中的 SEM 图像显示了制得的弹头形颗粒。弹头形物的尖端 1101 具有约 30nm 的孔隙, 而该弹头形物的主体 1102 具有较小的孔隙。实施例 11 :通过 RIE 除去成形层来制备“大孔”硅颗粒

[0126] 图 12 显示了具有 500nm 硅沟槽蚀刻的所制备的 3.2m 硅颗粒的 SEM 横截面图像, 并且左边为具有成核层、右边为通过 RIE 除去成核层。该颗粒按如下制备。使用具有 $0.005 \Omega\text{-cm}$ 电阻率的重掺杂 p++ 型 (100) 晶片 (Silicon Quest Inc) 作为衬底。通过低压化学气相沉积 (LPCVD) 系统在衬底上沉积 100nm 的低应力氮化硅层。用 EVG620 对准器, 使用标准光学光刻法图案化出 $2 \mu\text{m}$ 的圆形颗粒图案。然后通过反应性离子蚀刻 (RIE) 选

择性地除去该氮化物。还通过 RIE 除去晶片背侧上的氮化硅。将 500nm 的硅沟槽蚀刻到暴露的颗粒图案上的硅内。用 piranha 溶液 ($H_2SO_4 : H_2O_2 = 3 : 1$, 体积) 除去光致蚀刻剂。然后将晶片置于自制的 **Teflon®** 槽中用以电化学蚀刻。通过施加 $16mA/cm^2$ 的电流密度 105 秒钟在氢氟酸 (HF) 和乙醇 (1 : 3v/v) 的混合物中形成纳米孔隙。通过施加 $220mA/cm^2$ 的电流密度 6 秒钟形成高孔隙率释放层。然后施加短时间 CF4 RIE 以除去成核层。

[0127] 对于横截面研究, 未将颗粒从晶片释放。而是在用 HF 除去氮化物层后, 将晶片裂开 (cleave) 并且堆垛在 45 度铝 SEM 样品台上。使用 LEO 1530 扫描电子显微镜测得 SEM 图像。电子束的加速电压为 10kV, 工作距离为约 5mm。将图 12 中的 SEM 图像与所得的具有成核层的颗粒和除去成核层后的颗粒的横截面进行对比。具有成核层的颗粒在顶部区域 1201 中具有小于 10nm 的孔隙, 在成核层 1202 的下面具有约 30nm 的孔隙, 而没有成核层的颗粒在顶部区域 1203 和顶部下面的区域 1204 中均具有约 30nm 的孔隙。实施例 12 : 沿孔隙方向具有两种不同孔隙率的“大孔”硅颗粒的制备

[0128] 图 13 显示了沿孔隙方向具有两种不同多孔区域的多孔颗粒的 SEM 图像。该颗粒按如下制备 : 使用具有 $0.005 \Omega - cm$ 电阻率的重掺杂 p++ 型 (100) 晶片 (Silicon Quest Inc) 作为衬底。通过低压化学气相沉积 (LPCVD) 系统在衬底上沉积 100nm 的低应力氮化硅层。用 EVG620 对准器, 使用标准光学光刻法图案化出 $2 \mu m$ 的圆形颗粒图案。然后通过反应性离子蚀刻 (RIE) 选择性地除去该氮化物。还通过 RIE 除去晶片背侧上的氮化硅。将 500nm 的硅沟槽蚀刻到暴露的颗粒图案上的硅内。用 piranha 溶液 ($H_2SO_4 : H_2O_2 = 3 : 1$, 体积) 除去光致蚀刻剂。然后将晶片置于自制的 **Teflon®** 槽中用以电化学蚀刻。通过施加 $16mA/cm^2$ 的电流密度 50 秒钟和 $37mA/cm^2$ 的电流密度 22 秒钟在氢氟酸 (HF) 和乙醇 (1 : 3v/v) 的混合物中形成纳米孔隙。

[0129] 对于横截面研究, 未将颗粒从晶片释放。而是在用 HF 除去氮化物层后, 将晶片裂开并且堆垛在 45 度铝 SEM 样品台上。使用 LEO1530 扫描电子显微镜测得 SEM 图像。电子束的加速电压为 10kV, 工作距离为约 5mm。图 13 中的 SEM 图像除成核层 1303 还显示了所得的沿纵向具有两个不同孔隙率区域 1301 和 1302 的颗粒。1301 和 1302 两个区域中的孔隙均垂直于表面。区域 1301 比区域 1302 具有更大的孔隙率。实施例 13 : 多孔硅膜的制备

[0130] 图 9 显示了两个多孔硅膜的图像, 一个具有成核层 (图 9A-B) 而一个不具有成核层 (图 9C)。所述膜按如下制备 :

[0131] 使用具有 $0.005 \Omega - cm$ 电阻率的重掺杂 p++ 型 (100) 晶片 (Silicon Quest Inc) 作为衬底。然后将该晶片置于自制的 **Teflon®** 槽中用以电化学蚀刻。蚀刻溶液是氢氟酸 (HF) 和乙醇 (2 : 5v/v) 的混合物。施加 $320mA/cm^2$ 的高密度电流 1 秒钟以除去成核层。随着施加 $80mA/cm^2$ 的电流密度 25 秒钟形成纳米孔隙。虽然前文指特定的优选实施方案, 但应理解本发明不受此限制。对于本领域普通技术人员可对公开的实施方案作出各种修改并且这样的修改规定为在本发明的范围内。

[0132] 一些特定实施方案包括如下。制备纳米多孔硅颗粒的方法, 包括 : 提供包含表面的硅衬底; 在所述表面上形成多孔层; 在所述衬底上以光刻方式图案化多个颗粒, 所述颗粒包含所述多孔层; 和从所得包含图案化多孔颗粒的衬底释放所述颗粒。在一些实施方案中, 在所述表面上形成所述多孔区域之前进行光刻图案化。

[0133] 在一些实施方案中, 释放所述颗粒包括从光刻图案化的多孔颗粒机械释放所述颗

粒。在一些实施方案中，其中形成所述多孔层包括形成第一多孔层和形成第二多孔层，其中所述第二层的孔隙率大于第一层的孔隙率。在一些实施方案中，在所述衬底上施加保护层。在某些实施方案中，保护层包含氮化硅或光致抗蚀剂膜。在一些实施方案中，从所述衬底释放所述颗粒包括除去所述保护层的非需要区域。

[0134] 根据上述方法的一些实施方案，图案化包括就所得颗粒限定出预定形状。在一些实施方案中，所述预定形状选自球形、方形、矩形、椭圆形、盘形和半球形。

[0135] 根据一些实施方案，形成所述多孔层包括调节所得硅颗粒的性能。在某些实施方案中，所述性能包括所述所得硅颗粒的孔隙率、孔隙尺寸和孔隙分布。在某些实施方案中，所述形成所述多孔层包括电化学处理所述衬底。在某些实施方案中，其中电化学处理所述衬底包括用含有氢氟酸和表面活性剂的溶液处理。在某些实施方案中，调节所述硅颗粒的性能包括选择所述溶液的浓度、选择电流、选自蚀刻时间和选择掺杂的硅衬底以提供具有预定性能的硅颗粒。

[0136] 根据上述方法的一些实施方案，所述硅颗粒包含外表面和多孔的内部，并且所述方法还包括将至少部分所述颗粒官能化。在某些实施方案中，所述官能化包括通过应用选自如下的至少一种处理将所述颗粒的至少所述外表面进行改性：化学品、生物化学品、聚合物、氧化、等离子体处理、金属或金属离子涂覆、CVD 膜涂覆、原子层沉积、蒸发膜、溅射膜和离子注入。在某些实施方案中，在所述官能化之前将牺牲性聚合物施加到所述颗粒的多孔内部。在某些实施方案中，在所述硅颗粒的所述释放之前进行所述官能化。

[0137] 根据本发明的实施方案还提供了上述方法中任一种方法的产品。在某些实施方案中，该产品包含约 1-3 微米的硅基纳米多孔颗粒。

[0138] 认为本领域技术人员不需要另外的详细描述即可通过本文的描述最大程度地利用本发明。本文描述的实施方案理解为说明性的而绝非理解为以任何方式限制本发明的其余部分。虽然显示和描述了本发明的优选实施方案，但本领域技术人员可以对其作出多种改变和修改而不背离本发明的精神和教导。因此，本发明的保护范围不受上文给出的描述限制，而仅受权利要求（包括权利要求主题的所有等效形式）限制。本文引用的所有专利、专利申请和出版物的公开内容通过引用并入本文，其并入的程度使得它们提供符合和补充本文给出的内容的那些程序上或其它的细节。

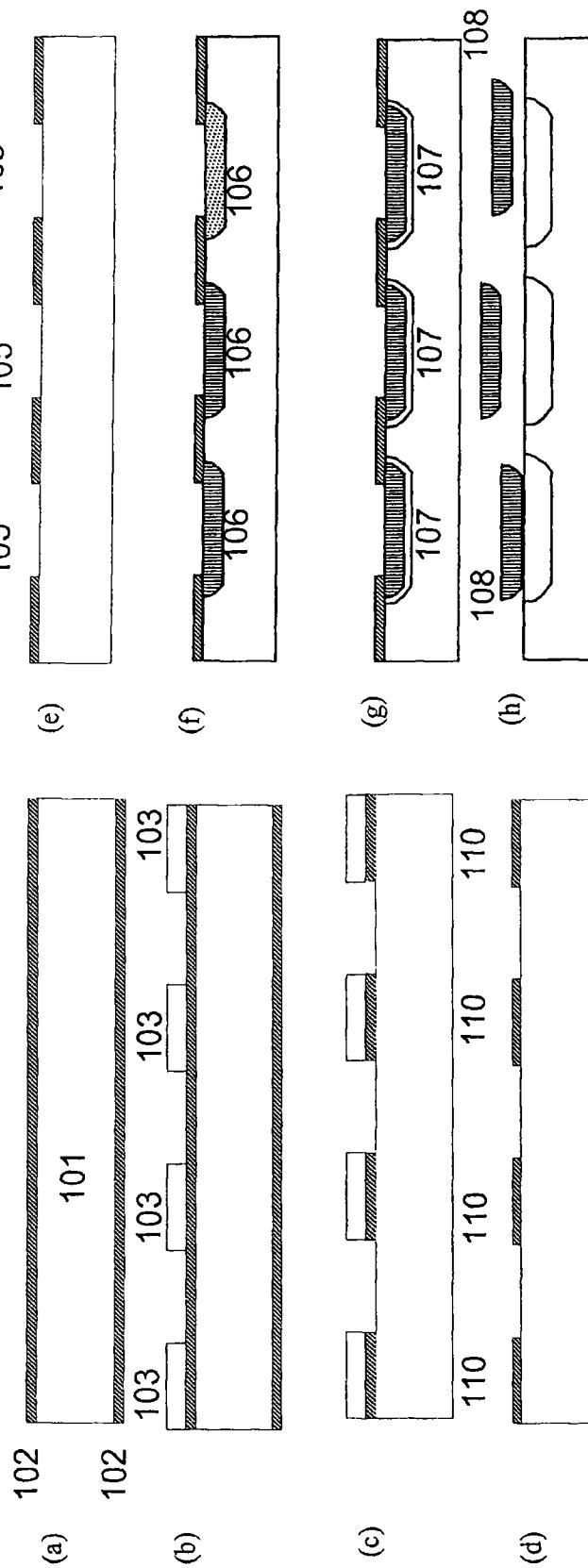


图 1A

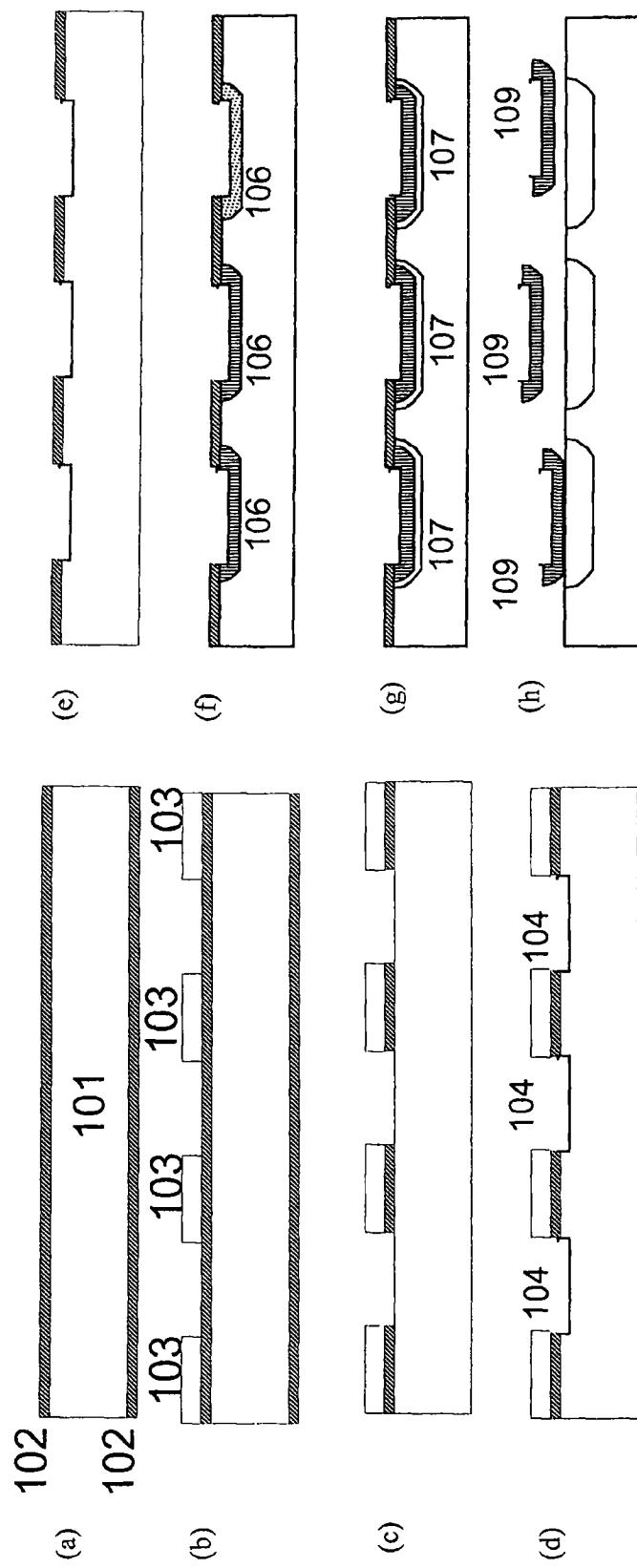


图 1B

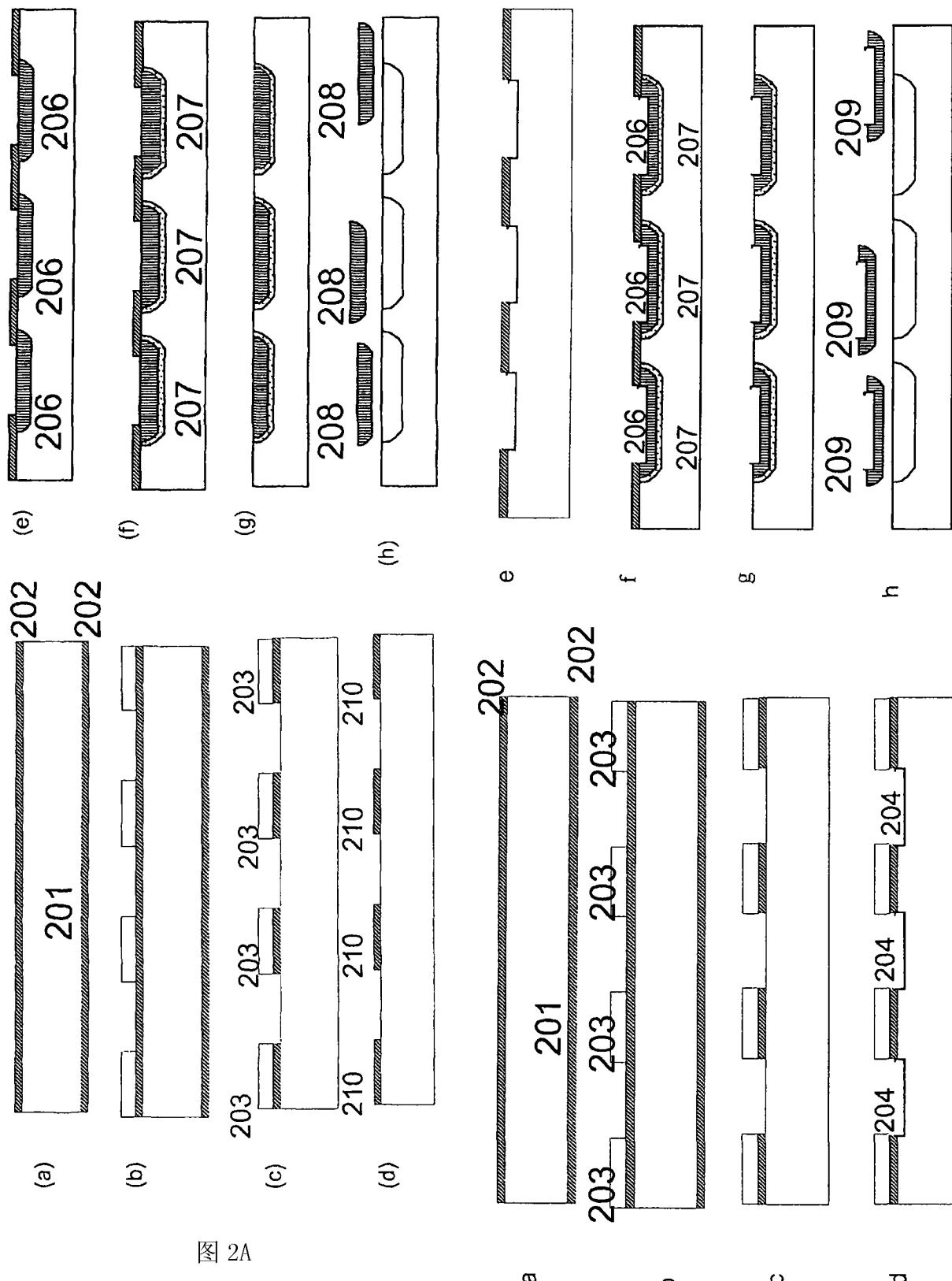


图 2A

图 2B

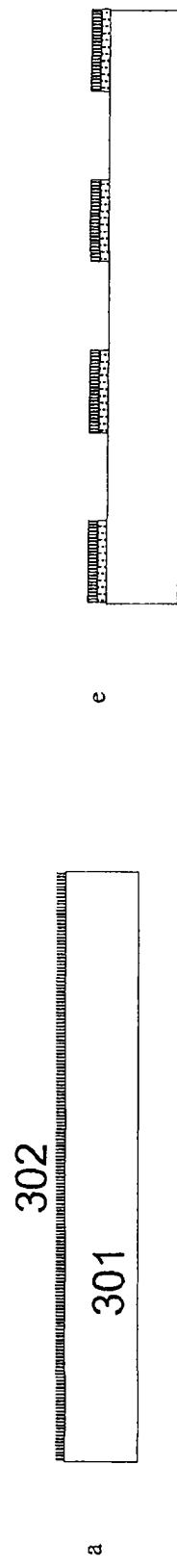


图 3

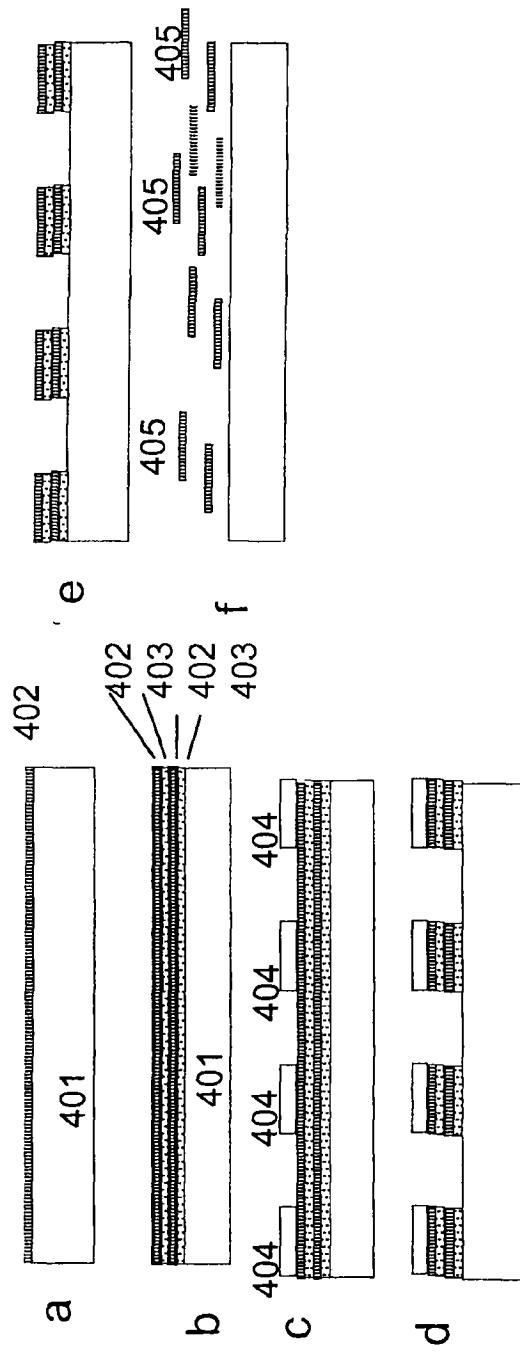


图 4

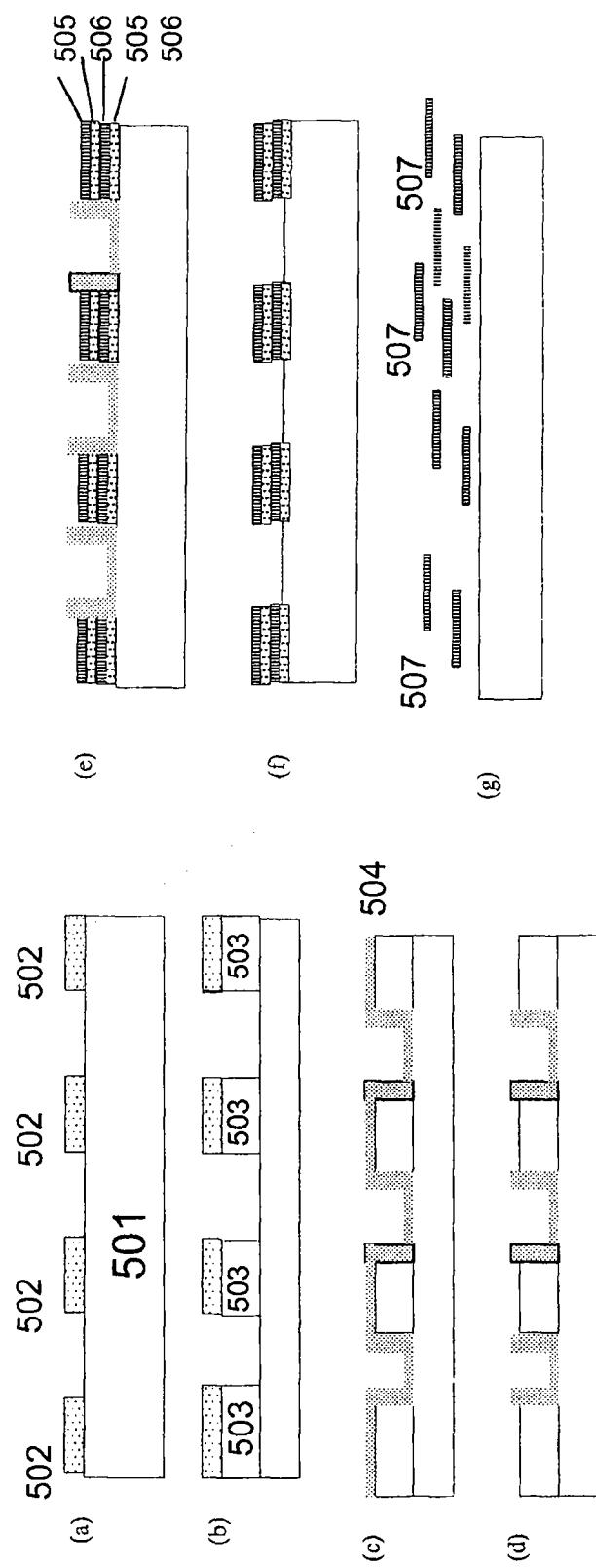


图 5

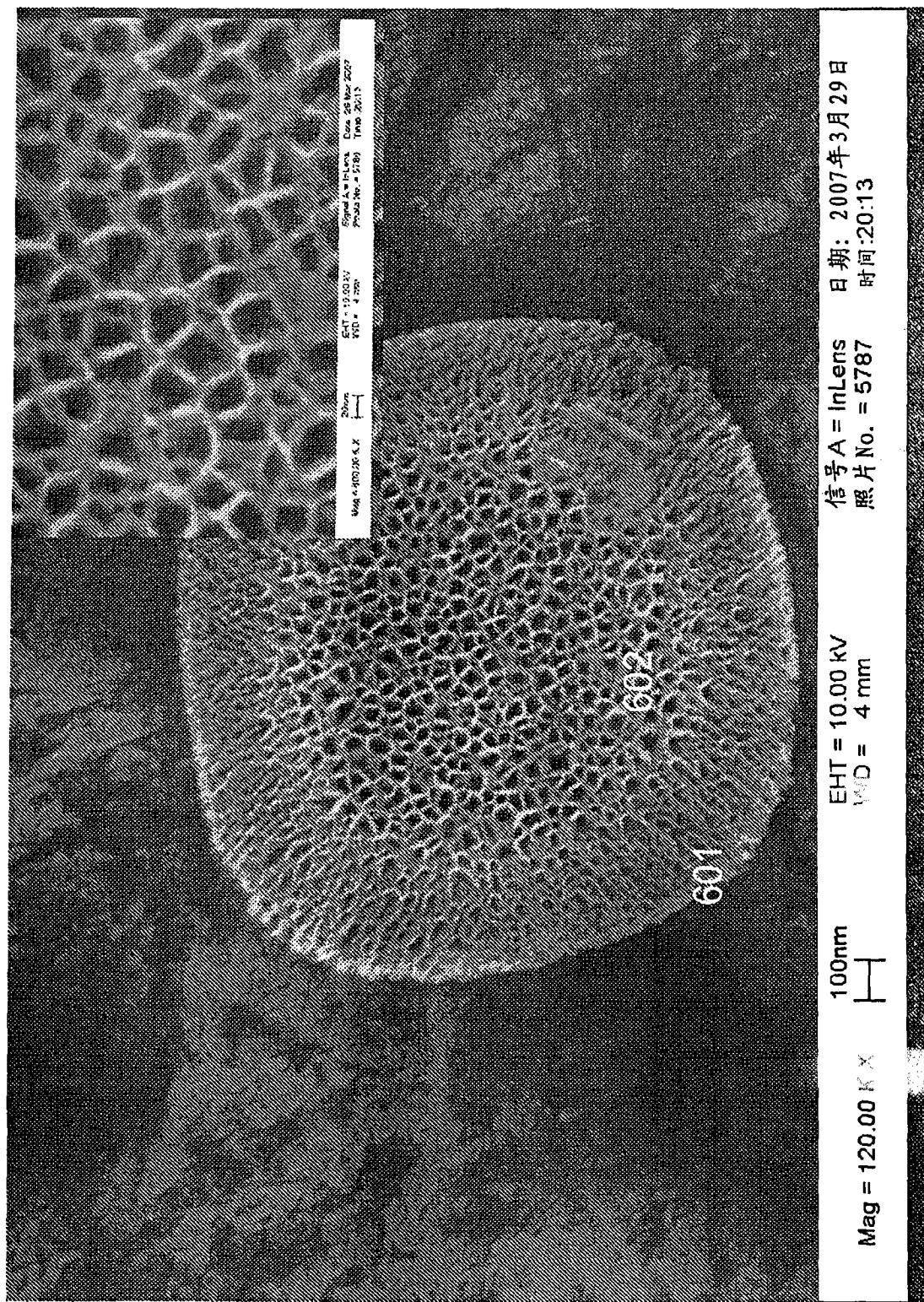


图 6

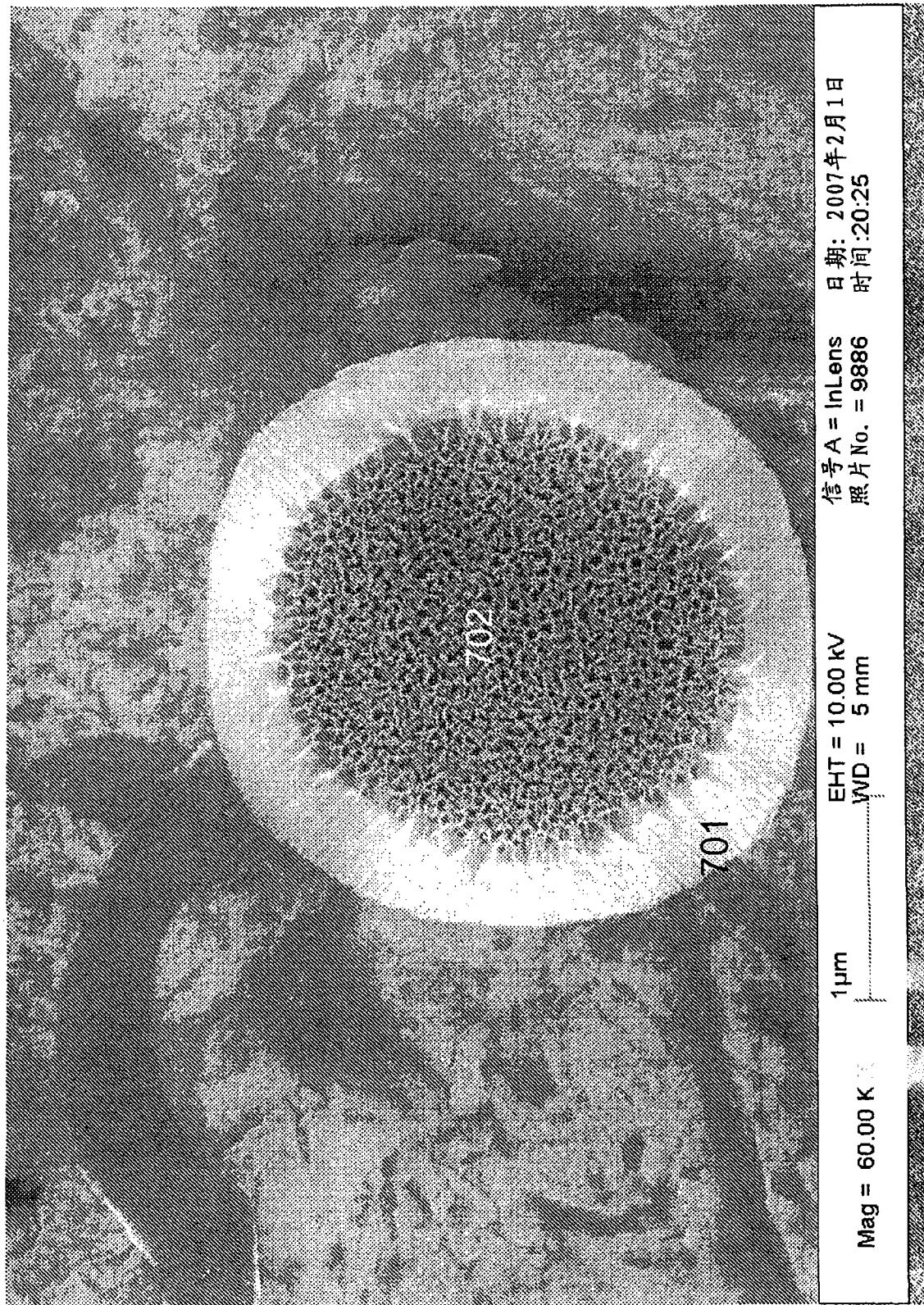


图 7

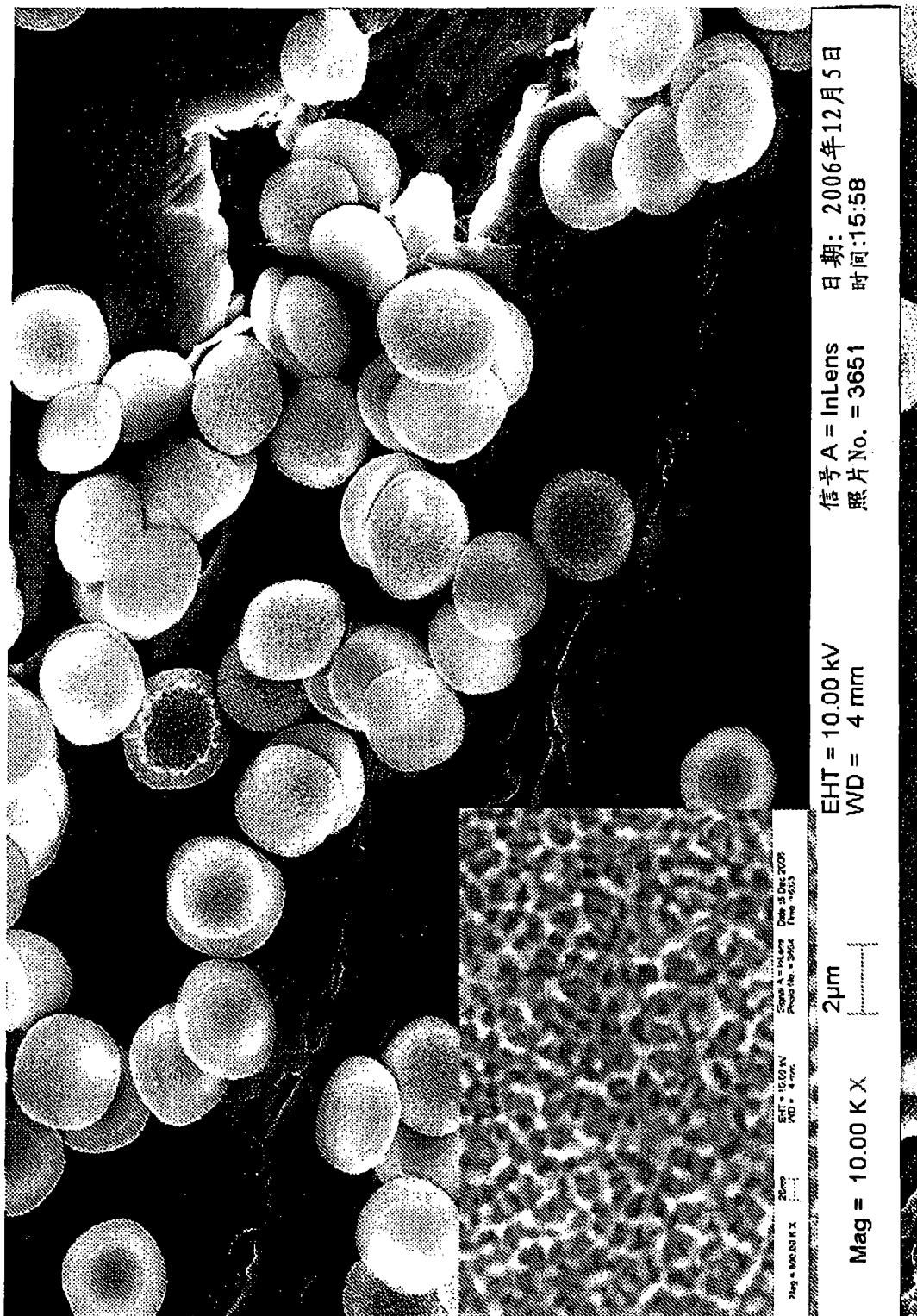


图 8

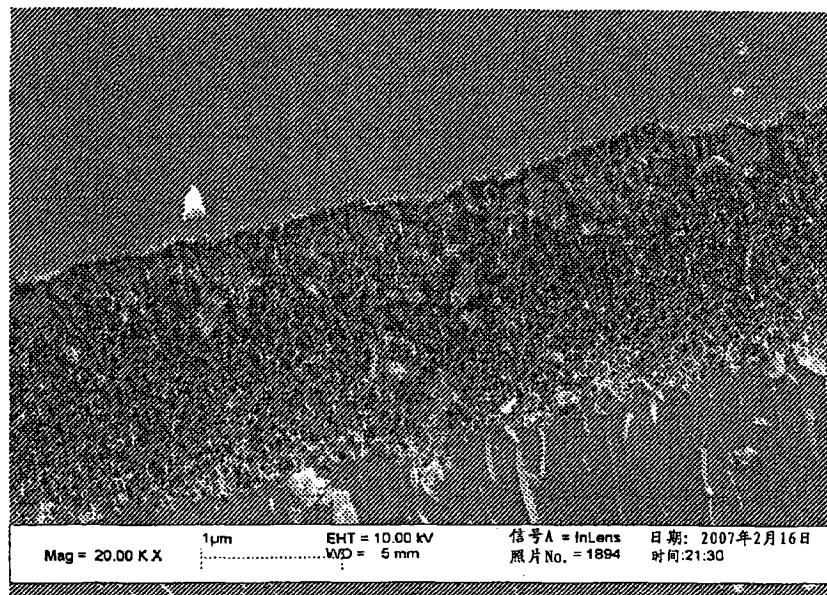


图 9A

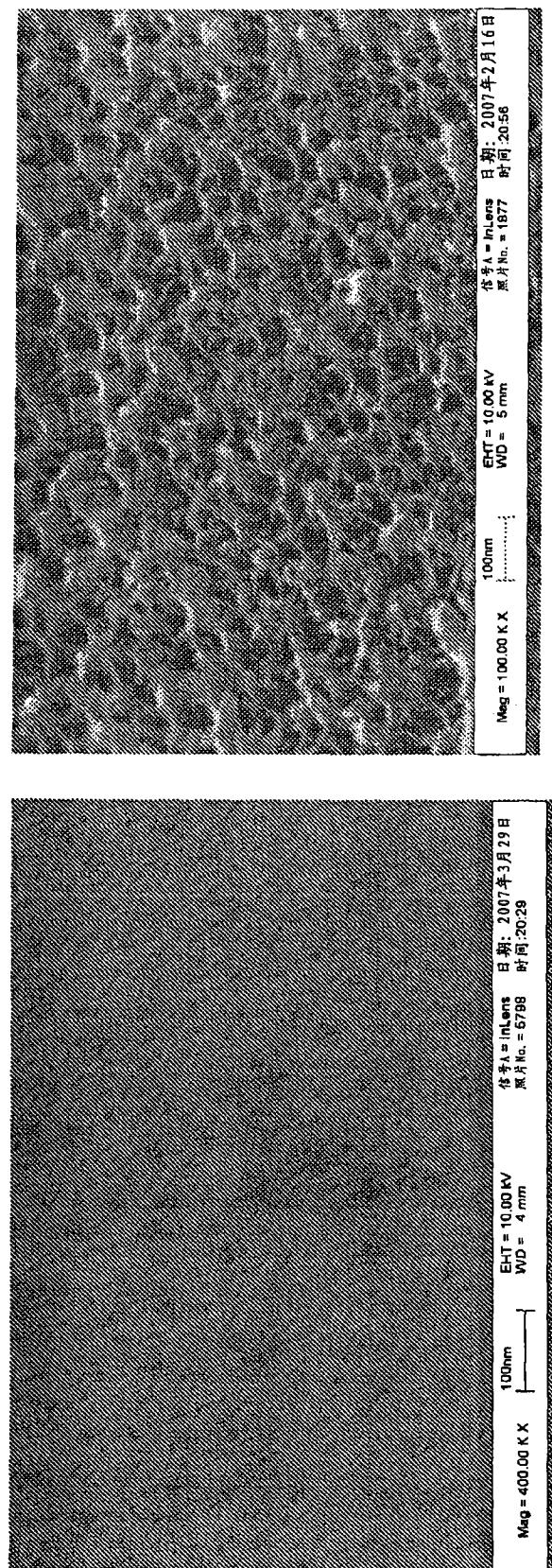


图 9B-C

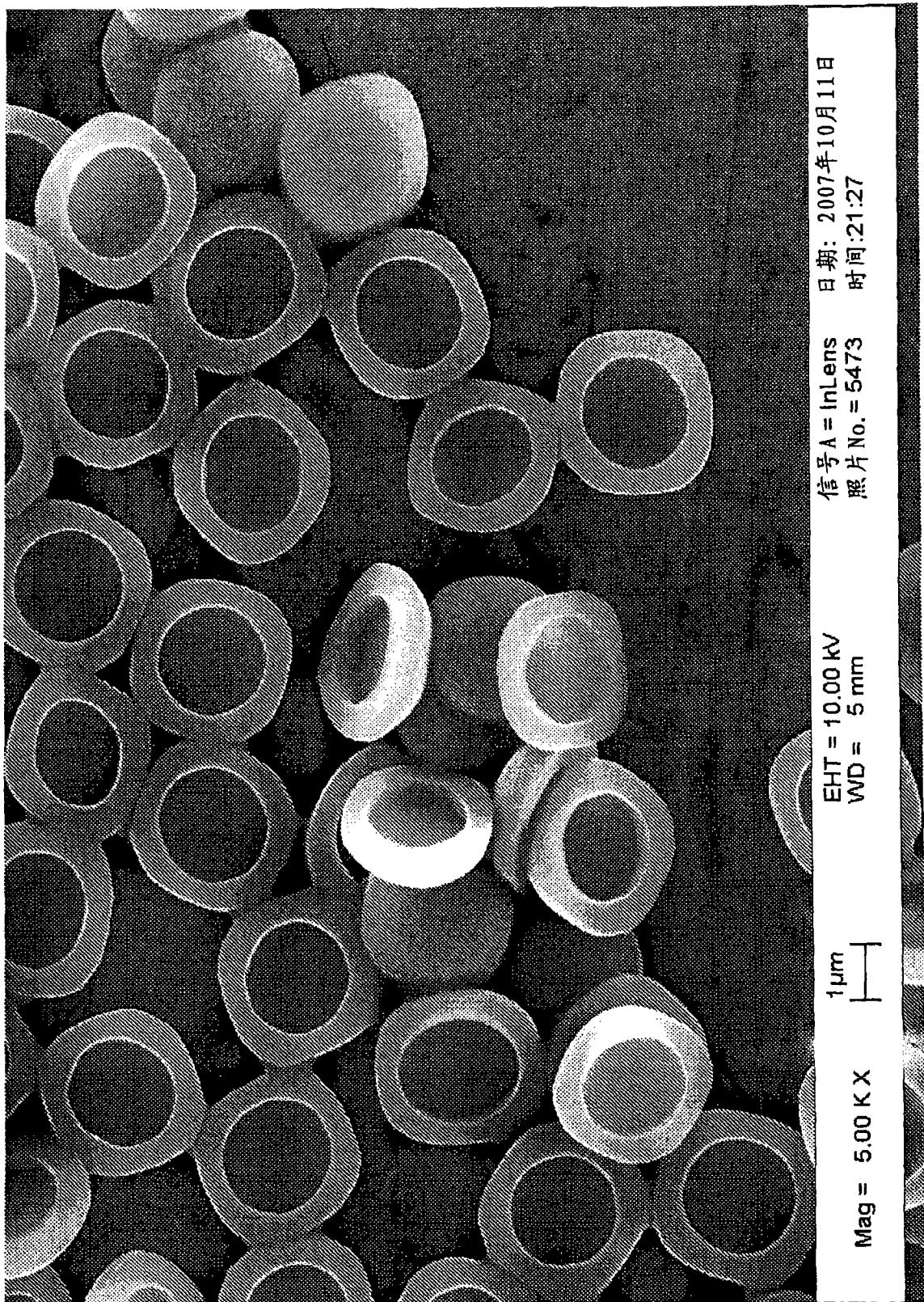


图 10

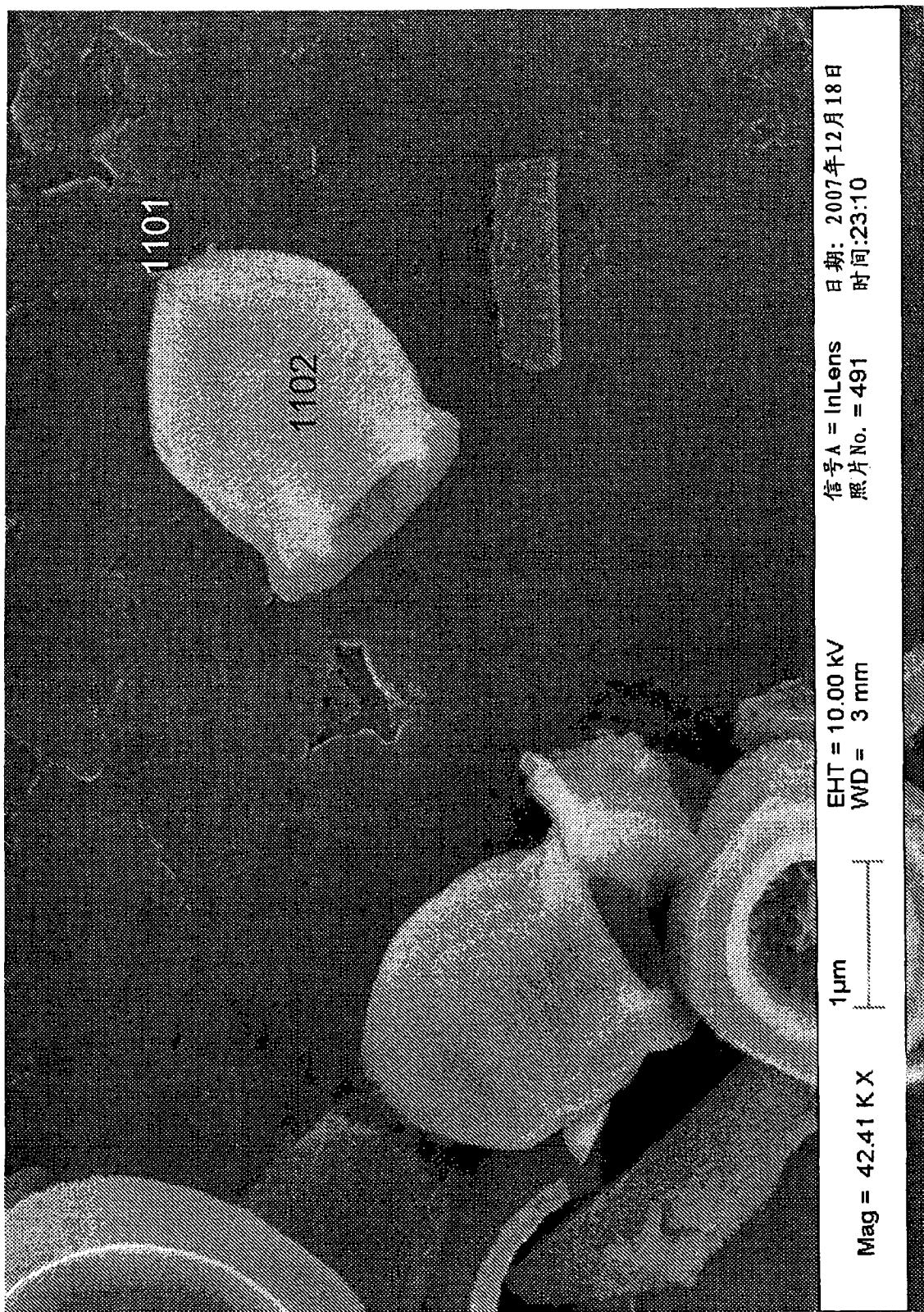


图 11

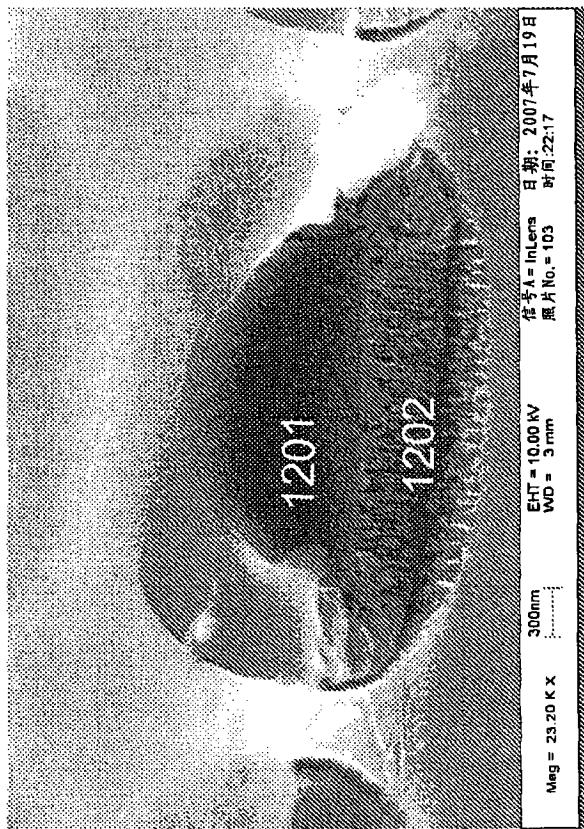
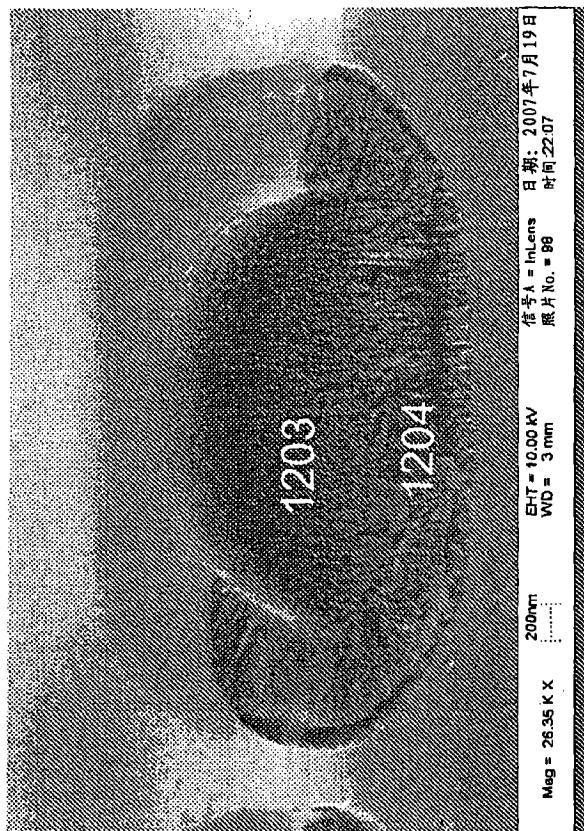


图 12

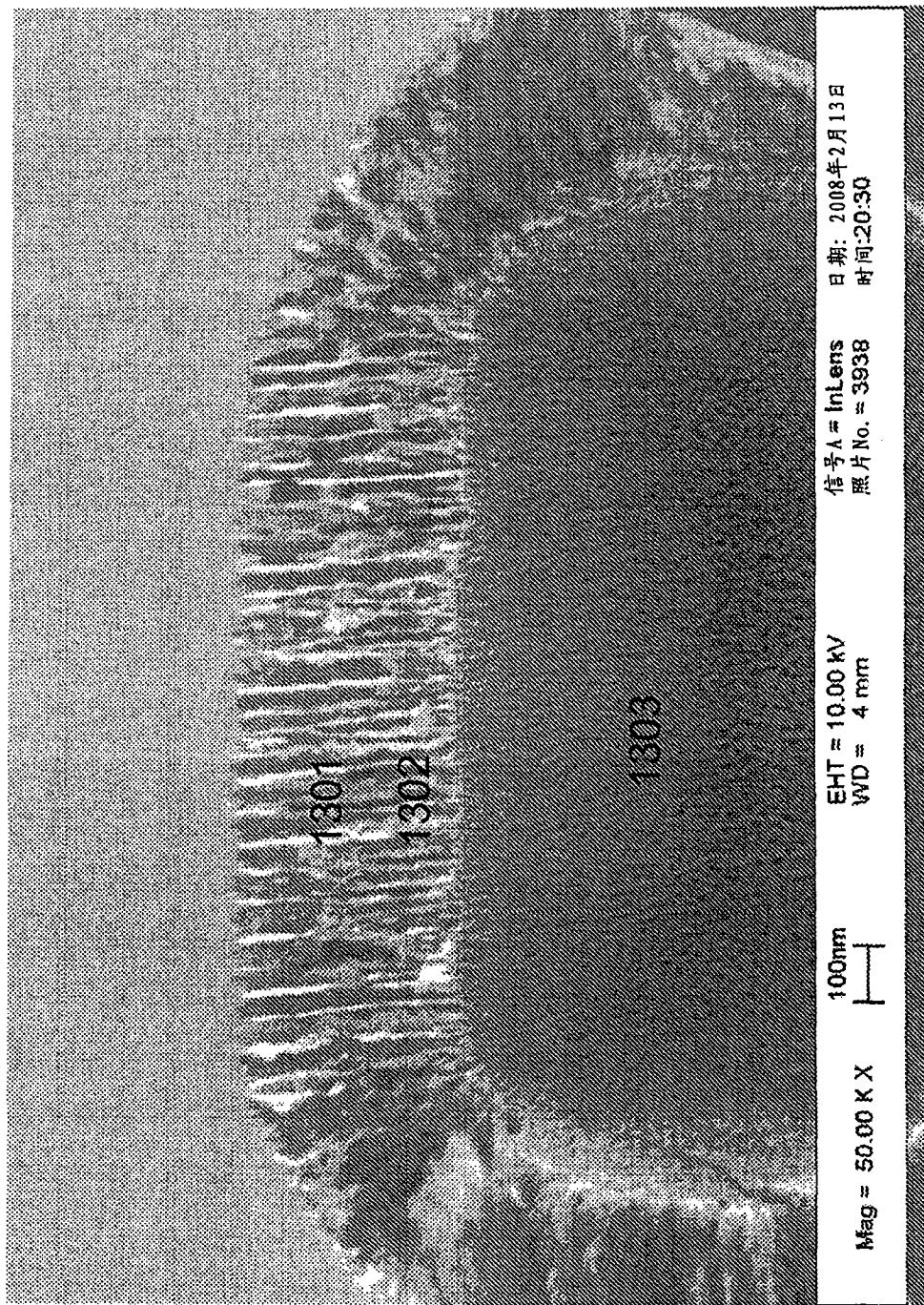


图 13