



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103415398 B

(45)授权公告日 2016.08.10

(21)申请号 201180068568.1

(22)申请日 2011.12.23

(30)优先权数据

61/427,715 2010.12.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.08.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/067106 2011.12.23

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/092163 EN 2012.07.05

(73)专利权人 斯坦福设备有限公司

地址 爱尔兰戈尔韦

(72)发明人 H·许

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 过晓东 谭邦会

(51)Int.Cl.

B41J 2/16(2006.01)

B05B 17/06(2006.01)

G25D 5/02(2006.01)

G25D 5/10(2006.01)

审查员 李继蕾

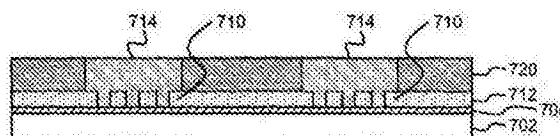
权利要求书2页 说明书13页 附图9页

(54)发明名称

光限定孔板以及其制备方法

(57)摘要

在一个实施方案中,制造孔板的方法包括:在基底之上沉积可释放的种子层,在可释放的种子层上施用第一图案化的光刻掩模,所述第一图案化的光刻掩模具有所要求的孔图案的负片图案,在可释放的种子层的暴露部分上电镀第一材料并由第一掩模限定,在第一材料之上施用第二光刻掩模,所述第二光刻掩模具有第一空洞的负片图案,在第一材料的暴露部分上电镀第二材料并由第二掩模限定,除去以上两个掩模,并且蚀刻可释放的种子层,以释放第一材料和第二材料。第一材料和第二材料形成用于对液体进行气溶胶化的孔板。根据其它实施方案说明了其它的孔板和生产孔板的方法。



1. 用于在雾化器中对液体进行气溶胶化的雾化器孔板,其包括:

具有多个第一孔的第一材料,所述第一材料具有通过光刻工艺形成的特征,其中多个第一孔限定为圆柱形的形状,且第一孔的出口开口具有 $0.5\mu\text{m}\sim 6\mu\text{m}$ 范围内的直径,以产生大小为 $0.5\mu\text{m}\sim 6\mu\text{m}$ 的液滴;

在第一材料之上的第二材料,所述第二材料具有在第一材料中的多个第一孔之上的多个第二孔,所述第二材料具有通过光刻工艺形成的特征,其中多个第二孔限定为限定液体供应空洞的圆柱形的形状,每个液体供应空洞的直径在 $20\mu\text{m}\sim 200\mu\text{m}$ 的范围内;

其中第一材料和第二材料形成用于雾化器中的孔板,并且其中多个第一孔在较大的液体供应空洞的直径内。

2. 权利要求1所述的孔板,其中第一孔的出口开口具有在 $1\mu\text{m}\sim 4\mu\text{m}$ 范围内的直径。

3. 权利要求1或2所述的孔板,其中第一孔的出口开口具有在 $1\mu\text{m}\sim 3\mu\text{m}$ 范围内的直径。

4. 权利要求1或2所述的孔板,其中液体供应空洞的每个具有在 $20\mu\text{m}\sim 100\mu\text{m}$ 范围内的直径。

5. 权利要求2所述的孔板,其中第二孔的液体供应空洞的每个具有在 $50\mu\text{m}\sim 80\mu\text{m}$ 范围内的直径。

6. 权利要求1或2所述的孔板,其中多个第一孔和第二孔在孔板中形成庙塔形状。

7. 权利要求1或2所述的孔板,其中所述孔板包括三个或更多同心圆柱体,并且其中多个第一孔和第二孔的每个在孔板中形成直圆柱体截面。

8. 权利要求1或2所述的孔板,其具有几何拱形的形状。

9. 振动网型的雾化器,其包括权利要求8所述的孔板,和向孔板赋予振动能的振动元件。

10. 用于制造雾化器孔板的方法,该方法包括:

在基底之上沉积可释放的种子层;

在可释放的种子层之上施用第一图案化的光刻掩模,所述第一图案化的光刻掩模具有所要求圆形孔的图案的负片图案;

在可释放的种子层的暴露部分上电镀第一材料,并由第一掩模限定;

在第一材料之上施用第二光刻掩模,所述第二光刻掩模将负片图案给予至少一个第一液体供应空洞;

在第一材料的暴露部分上电镀第二材料,并由第二掩模限定;

除去两个掩模;以及

蚀刻可释放的种子层,以释放第一材料和第二材料,

其中第一材料和第二材料形成用于对液体进行气溶胶化的孔板,并且其中多个所述孔在所述至少一个第一液体供应空洞的直径内。

11. 权利要求10所述的方法,其中第一图案化的光刻掩模向第一材料赋予直径 $1\mu\text{m}\sim 5\mu\text{m}$ 之间的所述孔。

12. 权利要求10或11所述的方法,其中接近孔的第一材料形成与孔的直径无关的厚度。

13. 权利要求10或11所述的方法,其进一步包括:

在第二材料之上施用第三光刻掩模,所述第三光刻掩模具有第二液体供应空洞的负片图案;

- 在暴露的区域上电镀由第三掩模限定的第三材料;并且
除去所有三个掩模,
其中第二空洞在至少一个第一液体供应空洞上,并且
其中第二液体供应空洞的内径大于第一液体供应空洞的内径。
14. 权利要求13所述的方法,其中第一材料、第二材料、和第三材料是相同的材料。
15. 权利要求10或11所述的方法,其中孔板在自动化工艺中形成。
16. 权利要求10或11所述的方法,其中第一材料和第二材料为相同的材料。
17. 权利要求10或11所述的方法,其中第一材料和第二材料包含耐受气溶胶化液体的可电镀材料。

光限定孔板以及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及液体雾化器,更具体涉及用于能够对液体制剂(formulation)进行气溶胶给药的这类液体雾化器的孔板(aperture plate),所述液体制剂的液滴大小受到控制,适合于肺部给药。本发明进一步涉及用来产生这类气溶胶的孔板的形成和使用。

背景技术

[0002] 在给药应用中,尤其是对病人的肺系给药时,液体雾化器的优势在于其能够向病人输送细小的气溶胶雾。这类雾化器器件的目的是保证液滴大小和/或排出液滴的流速和/或速度的一致,使肺系的目的部分,如深肺,给药最大化。

[0003] 一些液体雾化器使用打孔的板,诸如孔板(AP)、网状(mesh)板、或振动板,液体通过其受到压迫,以便能输送细小的气溶胶雾。尤其是,振动的网状类型液体雾化器优于其它类型的气溶胶化器件,如喷射雾化器或超声雾化器,原因在于其能够输送包括适合于肺部给药的液滴大小范围的细小气溶胶雾,并且能够以相对较高的效率和可靠性进行。这类振动网雾化器可以有利地是小型的,不要求大的电源和/或外部电源,并且不会将外部气体引入到病人的肺系中。

[0004] 所制造的用于液体药剂肺部给药的孔板经常设计成具有大小能调节的孔,以产生大小范围为约 $1\sim 6\mu\text{m}$ 的液滴(有时也称为粒子)。便利地,孔板可以配备至少约1,000个孔,这样可以在少于大约一秒的时间内产生大约 $4\sim 30\mu\text{L}$ 体积的液体。这样,足够的剂量可以气溶胶化。可以使用约 $1\sim 6\mu\text{m}$ 的孔板孔径,因为该粒子尺寸范围可以提供气溶胶液滴进入肺系的沉积特种(profile)。更具体地,可以使用大约 $1\sim 4\mu\text{m}$ 的大小范围,因为该粒子尺寸范围可以提供进入深肺(包括支气管和细支气管,有时称为肺区)的气溶胶液滴沉积特征,其给药的有效剂量更高,且伴有治疗益处。大于约 $6\mu\text{m}$ 的粒子尺寸范围可能会降低进入肺部肺区的液体的适宜分散。因此,业界所关心的是提供合适的孔尺寸范围,控制孔的尺寸分布,从而控制液滴的大小分布。开发性价比高的制造方法,一致并可靠地制造具有适宜的孔尺寸的孔板是对典型地用于孔板生产的电铸(electroforming)技术的挑战。

[0005] 电铸是成熟的制版技术,原因在于其已广泛用于墨喷打印机工业。这类装置典型地具有大的几何结构孔(大约 $10\mu\text{m}$ 或更大,在一些实例中)。在典型的电铸方法中,使用金属成型方法,通过在基底模板(base form)上电解沉积形成薄的部件,所述基底模板也称为芯模(mandrel)。在基本的电铸方法中,使用电解槽在图案化导电表面上,如镀金属的(即沉积金属薄层的)玻璃或不锈钢上沉积可电镀的金属。一旦电镀材料增加到所要求的厚度,则从母基底上脱去电铸部分。该方法能够支持足够的母样再生产,因此可以使更大几何结构(大于约 $10\mu\text{m}$)的孔的生产有良好的可重复性和方法控制。芯模通常由导电材料如不锈钢制成。电铸的目的可以是最终产品的永久部件或可以是临时的,可以后来取出,只留下金属模板(form),即“电铸模板”。

[0006] 然而,电铸方法在许多方面都是不利的。电铸对瑕疵非常敏感,芯模表面(例如,载负的基底表面)上的缺陷会不利地影响所得孔板的质量。结果是,仍然难以得到高的制造收

率和方法一致性。典型的孔板制造收率为约30%，且由于方法的差异性，可能要求下游装配线进行100%的检验。

[0007] 根据现有技术，在图1A和图1B中分别地显示了电铸孔板的剖面图和典型的方法流程。传统上，如图1A所示，通过在一系列具有特定直径和间隔的拱形图案104上三维生长镀覆材料而形成孔板102。拱形图案104通过蚀刻而图案化，然后在不锈钢芯模上进行热处理。拱形结构104只对后来的镀覆起到绝缘层的作用，免除了对孔几何结构的准确、精密控制。拱形结构104的直径和高度决定了通过该方法生产的孔板102的孔106的大概尺寸和形状。拱形结构104之间的间隔或间距是决定最终孔板102的厚度的因素，因为孔106的大小由镀覆时间来决定，也即镀覆时间越长，得到的孔106尺寸越小。结果是，对于传统的电铸孔板102，孔板的孔密度对任何给定的板厚度都是固定的。因为流速与孔板的孔（或孔洞）密度成比例，电铸的孔密度受限制要求增加孔板的直径，以输出更高的流速。“孔密度”是指每平方单位孔板的孔数量，如每 mm^2 的孔数量。这会显著地负面影响制造成本和制造收率，如，成本可能更高，而收率可能更低。进一步，尤其是在医学应用中，经常优选最小化孔板的直径，这样整个器件可以尽可能小，既为了安装固定也为了对空间的要求，并且可以最大程度减少能耗。

[0008] 现有技术电铸方法的另一个限制因素是孔的尺寸控制。如图2A-2D所示，为了实现更小的孔202，孔板的孔堵塞的危险大大增加（由于接近锥形孔面的扩散限制因素）。三维生长兼具线性的水平生长 r_H 和线性的垂直生长 r_L 。孔202的尺寸大时（典型地大于约 $10\mu\text{m}$ ），水平生长 r_H 和垂直生长 r_L 之间有近似的线性关系，这可使孔202的大小可以相对较好地受到控制。然而，一旦孔202的大小达到更小的尺寸，线性不再能保持，控制孔202的大小变得困难。非线性关系典型地从孔径约 $10\mu\text{m}$ 或更小时开始，例如小于约 $9\mu\text{m}$ 或 $8\mu\text{m}$ 或 $7\mu\text{m}$ 或 $6\mu\text{m}$ 。如从图2A-2D可见，生长时间越长，如每个图中的时间（t）值所示，层204变得越厚，并且相应的孔202变得越小。因为厚度204和孔202的尺寸在三维生长过程中相互关连，所以如果要想实现最终所要求的孔202的尺寸，必须监测镀覆条件，并且在镀覆方法过程中进行修正，而这并不能总是成功。在有些情况下，如图2D所示，由于层生长过度，引起孔202闭合，孔板生长可能会失败。本领域中众所周知，镀覆厚度204在横跨镀覆层上可能会波动超过10%，原因在于所述方法技术的固有限制。再一次，这使得很难控制最终的孔板厚度204和孔202的尺寸。

发明内容

[0009] 根据一个或多个实施方案，提供了一种制造孔板的方法，包括：在基底之上沉积可释放的种子层，在可释放的种子层上施用第一图案化的光刻掩模，第一图案化的光刻掩模具有所要求的孔图案的负片图案，在可释放的种子层的暴露部分上电镀第一材料并将其由第一掩模限定，在第一材料之上施用第二光刻掩模，第二光刻掩模具有第一空洞（cavity）的负片图案，在第一材料的暴露部分上电镀第二材料并将其由第二掩模限定，除去两个掩模，蚀刻可释放的种子层以释放第一材料和第二材料。第一材料和第二材料形成用于对液体进行气溶胶化的孔板。

[0010] 根据另一个实施方案，用于对液体进行气溶胶化的孔板包括：其中有多孔的第一材料，所述第一材料具有通过光刻工艺形成的特征，在第一材料之上的第二材料，所述第二材料具有在第一材料中的多个孔之上的第一空洞，其中第二材料具有通过光刻工艺形成

的特征。第一材料和第二材料形成孔板。

[0011] 在又一个实施方案中,适合于对液体进行气溶胶化的孔板通过包括以下步骤的方法生产:a)在基底之上沉积可释放的种子层,b)在可释放的种子层上施用第一图案化的光刻掩模,所述第一图案化的光刻掩模具有所要求的孔图案的负片图案,c)在可释放的种子层的暴露部分上电镀第一材料并将其由第一掩模限定,以形成含有通过其中的多个孔的基本上平面的结构,d)在第一材料之上施用第二光刻掩模,第二光刻掩模具有第一空洞的负片图案,其中第一空洞布置在多个孔之上,e)在第一材料的暴露部分上电镀第二材料并由将其第二掩模限定,f)除去两个掩模,以及g)蚀刻可释放的种子层,释放第一材料和第二材料。

[0012] 根据以下详细说明书,本发明的其它方面和实施方案会变得显而易见,所述说明书结合附图,以举例方式说明了本发明的原理。

附图说明

[0013] 图1A显示了根据现有技术的孔板的轮廓(profile)示意图。

[0014] 图1B显示了根据现有技术生产孔板的方法的流程图。

[0015] 图2A-2D显示了根据现有技术生长孔板各步骤过程中的轮廓示意图。

[0016] 图3A-3B分别显示了根据一个实施方案的孔板的剖面图和俯视图。

[0017] 图4A-4B分别显示了根据一个实施方案的孔板的剖面图和俯视图。

[0018] 图5A显示了根据一个实施方案孔板由上向下观察的扫描电子显微照片。

[0019] 图5B显示了根据一个实施方案孔板由上向下观察的扫描电子显微照片。

[0020] 图6显示了根据一个实施方案生产孔板的方法的流程图。

[0021] 图7A-7L显示了根据一个实施方案孔板形成的各阶段。

[0022] 图8A是根据一个实施方案的包括孔板的雾化器剖面示意图。

[0023] 图8B是根据一个实施方案,图8A所示雾化器剖开的示意性截面的细节

具体实施方式

[0024] 以下说明书的目的是为了说明本发明的一般原理,并非意在限制本说明书所要求权利的发明构思。进一步,本说明书所说明的具体特征可以在各个可能的组合和排列变换的每个中与所描述的其它特征组合使用。

[0025] 除非在本说明书中另有具体规定,所有的术语都给予尽可能宽的解释,包括说明书所暗示的意义以及本领域技术人员所理解的意义,以及/或者如词典、论文等所定义的。

[0026] 如本文中所使用的术语“液体”可以是指单相的溶液、多相的溶液、乳液或纳米悬浮体。

[0027] 如本文中所使用,术语“圆柱”(和“圆柱形的”)是指包括直圆柱体截面的几何图形;然而,除非根据语境显见,其它的截面形状也可以包括本文所指的圆柱。进一步,圆柱的半径不一定必须在整个圆柱形的形状中相同,而是可以变化,在一些实施方案中,例如自上而下产生一定程度的锥度。

[0028] 还必须指出,用于本说明书和附后的权利要求中时,单数形式“一种(a)”、“一个(an)”和“该(the)”包括复数,除非另有规定。

[0029] 根据一个一般性实施方案,制造孔板的方法包括:在基底之上沉积可释放的种子层,在可释放的种子层上施用第一图案化的光刻掩模,所述第一图案化的光刻掩模具有所要求的孔图案的负片图案,在可释放的种子层的暴露部分上电镀第一材料并由第一掩模限定,在第一材料之上施用第二光刻掩模,第二光刻掩模具有第一空洞的负片图案,在第一材料的暴露部分上电镀第二材料并由第二掩模限定,除去两个掩模,并且蚀刻可释放的种子层,释放第一材料和第二材料。第一材料和第二材料形成用于对液体进行气溶胶化的孔板。

[0030] 根据另一个一般性实施方案,用于对液体进行气溶胶化的孔板包括:其中多个孔的第一材料,所述第一材料具有通过光刻工艺形成的特征,在第一材料之上的第二材料,所述第二材料有在第一材料中的多个孔之上的第一空洞,其中第二材料具有通过光刻工艺形成的特征。第一材料和第二材料形成孔板。

[0031] 在又一个一般性实施方案中,适合于对液体进行气溶胶化的孔板通过包括以下步骤的方法生产:a)在基底之上沉积可释放的种子层,b)在可释放的种子层上施用第一图案化的光刻掩模,所述第一图案化的光刻掩模具有所要求的孔图案的负片图案,c)在可释放的种子层的暴露部分上电镀第一材料并由第一掩模限定,以形成含有通过其中的多个孔的基本上平面的结构,d)在第一材料之上施用第二光刻掩模,所述第二光刻掩模具有第一空洞的负片图案,其中第一空洞布置在所述多个孔之上,e)在第一材料的暴露部分上电镀第二材料并由第二掩模限定,f)除去两个掩模,以及g)蚀刻可释放的种子层,释放第一材料和第二材料。

[0032] 根据一个或多个实施方案,介绍了制造具有精确限定的孔尺寸和形状的孔板的方法,以满足指定的液滴大小和液滴大小分布。进一步,本发明的光限定方法可以使流速与液滴大小和/或大小分布脱钩。因此,本发明可以允许进行流速与液滴大小和/或大小分布可彼此独立处理和控制的孔板生产,这是与现有技术相比的另一个明显优点。此外,本说明书中所说明的实施方案通过从制造方法中除去昂贵的劳动密集的人工方法步骤(例如,人工采集和穿孔),可提供能够进行大体积制造的可放大性。现有技术方法使用称为“采集”的人工方法,从载负基底(例如,芯模)剥离最终的电镀材料,然后将片材冲压成所要求的直径,用作孔板。

[0033] 根据一个或多个实施方案,制造用于液体雾化器例如振动网雾化器的孔板、网、穿孔板等的方法包括光刻工艺,这可以提供精密的孔尺寸限定和控制。制造孔板的光刻方法在一个或多个实施方案中可提供参数控制的孔板,以满足种类广泛的液体给药应用给药所要求的规格,例如气溶胶化药剂的给药。进一步,所述光限定方法具有明显改善方法收率的显著潜在优势,因此可以提供更低制造成本的明显的潜在优势。

[0034] 根据一些实施方案,半导体方法技术可以应用于本发明的制造方法,其使得能实现完全自动化的通过光掩模设计制造孔板的方法流程。此外,不必局限于不锈钢基底,可以结合方便的释放方法,使用更传统的硅晶片,利用脱模层和蚀刻方法取出脱模层,例如湿法蚀刻释放方法。

[0035] 现参考图3A-3B,其显示了根据一个实施方案、通过光刻工艺形成的孔板300的剖面图和俯视图。如图3A中可见,孔板300包括多个孔302、空洞304和侧壁306。孔板300用来根据优选的实施方案对液体进行气溶胶化。孔板300包括其中具有多个孔302的第一材料308。第一材料308为厚度 $\Phi 3$ 的层,与孔302的高度相同。第一材料308具有通过光刻工艺形成所

得到的一个或多个特征,例如光滑的表面、很好控制的直径(Φ_1 , Φ_4)和间距(Φ_5)、以及均匀的尺寸等。孔板300还包括第二材料310(其可以包括与第一材料308相同的材料或不同的材料),所述第二材料直接或间接布置在第一材料308上,以使第一材料308可以形成孔302,第二材料310可以限定空洞304并形成侧壁306。由第二材料310限定的空洞304布置在第一材料308中的多个孔302之上。第二材料310是厚度与空洞304的深度相同的层,例如 Φ_2 - Φ_3 。第二材料310也具有通过光刻工艺成型所得到的一个或多个特征,如前面所述。

[0036] 在一个方法中,第一材料308的多个孔302的每个的直径 Φ_4 都可以是约 $1\mu\text{m}$ ~约 $5\mu\text{m}$ 。在另一个方法中,接近多个孔302的第一材料308的厚度 Φ_3 可以是约 $5\mu\text{m}$ ~约 $10\mu\text{m}$ 。

[0037] 如图3A中所示,在一个实施方案中,侧壁306的高度 Φ_2 可以是约 $40\mu\text{m}$ ~约 $80\mu\text{m}$,例如约 $60\mu\text{m}$ 、 $65\mu\text{m}$ 等。在另一个实施方案中,空洞304的宽度 Φ_1 可以是约 $50\mu\text{m}$ ~ $80\mu\text{m}$,例如约 $60\mu\text{m}$ 、 $65\mu\text{m}$ 等。在优选的实施方案中,侧壁306的高度 Φ_2 可以对应于空洞304的宽度 Φ_1 。在一个或多个实施方案中,一个或多个孔302的间距 Φ_5 (孔之间测得的距离)可以是约 $2\mu\text{m}$ ~ $20\mu\text{m}$ 或约 $4\mu\text{m}$ ~ $10\mu\text{m}$,或之间的任何值或范围。在一些实施方案中,间距的选择可以影响或作用于流速,和/或孔板的机械强度。在一些实施方案中,间距的选择是机械考量如振动频率的函数。

[0038] 现参考图3B,其显示根据一个实施方案的孔板300的俯视图,该图由图3A中的线3B获得。再次参考图3B,其显示孔图案具有星形的形状,但是可以根据要求使用任何的形状或结构,例如圆形、方形、三角形、或自由形状等。本发明的方法可以在孔板300中形成比根据现有技术能在孔板中形成的孔数量明显更多的孔302数量。这是由于根据各实施方案的本说明书所述方法,其能使在限定孔图案、孔密度、孔形状和孔尺寸时更自由并且更精确,以根据要求实现所要求的液体给药效果。而且,本说明书所述的实施方案可以利用更大百分比的孔板面积,因为孔的尺寸不依赖于孔板厚度。换言之,厚度与孔尺寸脱钩,这与通过现有技术电铸生产的孔板相反,其中孔板的厚度与孔的大小相互关连。因此,每单位孔板面积可以有更多的孔302,其潜在益处是有更大的处理量,而同时能保持对粒子尺寸和/或粒子尺寸分布的控制。在一些实施方案中,孔302的数量可以是每 mm^2 约1个孔~约1000个孔。对于用于雾化的液体药剂肺部给药的典型大小的孔板(即 20mm^2),孔的数量可以是约50~约25,000,或约300~约10,000,或者其间的任何数值范围或数值。图3B图示说明了其中可以形成10,000或更多个孔的结构。在一个雾化器器件的实施方案中,所述雾化器器件具有约 20mm^2 的孔板,孔的数量可以是500~5,000,例如1,000~约3,000,或者其间的任何范围或数值。虽然对可以在孔板中形成的孔的数量没有实际的下限(例如,一个是最底的),但是本发明的方法可以允许有大大提高的数量,例如每 mm^2 有500或1,000或更多。

[0039] 在一个或多个实施方案中,孔的出口开口(也称为出口)的直径可以是约 $0.5\mu\text{m}$ ~ $10\mu\text{m}$,而在一些实施方案中,其直径可以是约 $1\mu\text{m}$ ~约 $6\mu\text{m}$,约 $1\mu\text{m}$ ~约 $4\mu\text{m}$,约 $1\mu\text{m}$ ~约 $3\mu\text{m}$ 等,或其间的任何范围或数值。根据各个实施方案,孔尺寸的分布可以是所要求的任何最小尺寸至所要求的任何最大尺寸,孔径之间没有要求的标准偏差。上述方法在一个实施方案中,比现有技术方法有利于能够更好控制孔尺寸,因此可以可靠并且可重复地生产孔出口开口非常小的孔板,例如 $0.5\mu\text{m}$ 、 $0.4\mu\text{m}$ 、 $0.3\mu\text{m}$ 、 $0.2\mu\text{m}$ 、 $0.1\mu\text{m}$ 等。而且,根据本说明书介绍的实施方案,所述方法能够在实现所要求的孔尺寸时更好控制精度,结果是有更紧密控制的范围,即,更尖的分佈曲线。然而,应注意本说明书介绍的实施方案也可以提供可以有目的地形成

具有大小彼此不同的孔的孔板,例如在相同的孔板中有一组 $3\mu\text{m}$ 的孔和一组 $1\mu\text{m}$ 的孔。

[0040] 根据本发明的实施方案,孔302的直径 Φ_4 、侧壁306的高度 Φ_2 、靠近多个孔302的第一材料308的厚度 Φ_3 、空洞304的宽度 Φ_1 和/或间距 Φ_5 都可以独立控制,这样当通过孔302对液体进行气溶胶化时,就可以提供所要求的流速、液滴大小和液滴大小分布。

[0041] 根据一些实施方案,第一材料308和/或第二材料310可以包括任何合适的材料,例如Ni、Co、Pd、Pt至少之一,其合金,以及其混合物,还有其它合适的材料。合适的材料可以是任何可电镀的材料,并且在一些进一步的实施方案中,所选择的材料可以对通过孔板300气溶胶化的液体具有化学性耐受性。

[0042] 现参考图4A-4B,其显示了根据一个实施方案通过光刻工艺形成的孔板400的剖面图和俯视图。如图4A中可见,孔板400包括多个孔402、第一空洞404、第二空洞408和侧壁406。根据优选的实施方案,孔板400可以用来对液体进行气溶胶化。

[0043] 孔板400包括其中具有多个孔402的第一材料。第一材料410为厚度 Φ_c 的层,与孔402的高度相同。第一材料410具有通过光刻工艺形成的特征,例如有光滑的表面、一致的生长等,如前面所述。孔板400还包括第二材料412(其可以是与第一材料410相同的材料或不同的材料),所述第二材料直接或间接布置在第一材料410上,第二材料412具有在第一材料410中的多个孔402之上的第一空洞404。第二材料412是厚度与第一空洞404的深度 Φ_e 相同的层。第二材料412也具有前面所述的通过光刻工艺形成的特征,其导致产生一个或多个有利的性能:光滑的表面、很好控制的直径(Φ_a, Φ_d, Φ_f)和间距(Φ_g)、以及均匀的大小等。

[0044] 孔板400还包括含有第二空洞408的第三材料414,第三材料414布置在第二材料412上,这样使空洞404和408布置在彼此之上。第三材料414为厚度与第二空洞408的深度相同的层,如, $\Phi_b - (\Phi_c + \Phi_e)$ 。第三材料414具有如前面所述的通过光刻工艺形成的特征,第二空洞408在第一空洞404之上,并且第二空洞408的内径 Φ_a 大于第一空洞404的内径 Φ_f 。

[0045] 在一个方法中,第一材料410的多个孔402的每个的直径 Φ_d 都可以是约 $1\mu\text{m}$ ~约 $5\mu\text{m}$ 。在另一个方法中,接近多个孔402的第一材料410的厚度 Φ_c 可以是约 $5\mu\text{m}$ ~约 $10\mu\text{m}$,如约 $6\mu\text{m}$ 。

[0046] 如图4A中所示,在一个实施方案中,侧壁406的高度 Φ_b 可以是约 $40\mu\text{m}$ ~约 $80\mu\text{m}$,例如约 $60\mu\text{m}$ 、 $65\mu\text{m}$ 等。在另一个实施方案中,空洞404的宽度 Φ_f 可以是约 $20\mu\text{m}$ ~ $30\mu\text{m}$,例如约 $25\mu\text{m}$ 。在另一个实施方案中,第一空洞404的深度 Φ_e 可以是约 $20\mu\text{m}$ ~ $30\mu\text{m}$,例如约 $25\mu\text{m}$ 。在优选的实施方案中,侧壁406的高度 Φ_b 可以对应于第一空洞404和/或第二空洞的宽度 Φ_f 。

[0047] 参考图4B,其显示根据一个实施方案的孔板400的俯视图,该图由图4A中的线4B获得。再次参考图4B,其显示孔图案具有三个孔402,但是可以根据要求产生任何的形状和任何数量的孔402。根据优选的实施方案,孔402的直径 Φ_d 、侧壁406的高度 Φ_b 、靠近多个孔402的第一材料410的厚度 Φ_c 、第二空洞408的宽度 Φ_a 、第一空洞404的宽度 Φ_f 、和间距 Φ_g 的每个都可以互相独立地控制,这样可以在液体通过孔402进行气溶胶化时提供所要求的流速和液滴大小。

[0048] 根据一些实施方案,第一材料410、第二材料412和/或第三材料414可以包括任何合适的材料。在一些实施方案中,所述材料可以适宜地选自铂金属族。根据一些实施方案,所述材料包括以下至少之一: Ni、Co、Pd、Pt,其合金及其混合物,还有其它合适的材料。孔板400可以由高强度和/或耐腐蚀的材料建造。根据一个实施例,板体(例如,第一材料410、第

二材料412、和/或第三材料414)可以由钯或钯镍合金建造。钯或钯镍合金对许多腐蚀性物质耐腐蚀,尤其是用于通过吸入疗法处理呼吸道疾病的溶液,例如硫酸舒喘宁(albuterol sulfate)或ipratropium溶液,其可以用于医学应用。在一些实施方案中,第一、第二和/或第三材料的至少之一具有低的弹性模量,可以在给定振幅时产生更低的应力。可以用于建造板体的其它材料包括不锈钢、不锈钢合金、金、和金合金等。合适的材料可以是任何可电镀的材料,并且在一些进一步的实施方案中,所选择的材料可以对通过孔板400气溶胶化的液体为惰性的,和/或具有耐化学性。

[0049] 在任何一个实施方案中,孔板的孔出口开口的直径可以是约 $0.5\mu\text{m}$ ~约 $6\mu\text{m}$ 范围内的任何值,以产生大小为约 $0.5\mu\text{m}$ ~约 $6\mu\text{m}$ 的液滴。在其它实施方案中,孔出口开口(也称为出口)的直径可以是约 $1\mu\text{m}$ ~约 $4\mu\text{m}$,约 $1\mu\text{m}$ ~约 $3\mu\text{m}$ 等,或其间的任何范围或数值,以产生大约相应大小的液滴。通常,液滴大小近似相等于出口大小,然而离开的液滴可以形成并且变得略大或略小,这取决于气溶胶化液体的特性,例如表面张力和/或流变性能。本说明书中所使用的出口开口是指由其出现液滴的开口,并且也可以认为是液体供应的下游,或末端。这与入口开口形成对比,入口开口也称为液体供应开口,是与将被气溶胶化的液体供应接触的或接近的开口。因此,液体供应开口的直径以及/或者面积比出口开口更大。在一些实施方案中,液体供应开口的大小可以是直径约 $20\mu\text{m}$ ~约 $200\mu\text{m}$,其包括其间的任何范围或数值。

[0050] 在一个或多个实施方案中,所述孔可以形成(例如如图3B和/或4B所示)为可描述为孔板内的一系列同心的、梯级缩小的(steped-down)圆柱(从入口开口到出口开口的角度来观察)。在一些实施方案中,所述孔可以形成为可描述为孔板内的两个同心圆柱体,如图3B所示。在这类实施方案中,液体入口开口可以是直径约 $20\mu\text{m}$ ~约 $100\mu\text{m}$,而出口开口可以是直径约 $0.5\mu\text{m}$ ~约 $6\mu\text{m}$ 。在一些实施方案中,出口开口直径可以是入口开口直径的约1%~约10%。更具体地,在一个或多个实施方案中,入口开口可以包括约 $50\mu\text{m}$ ~约 $80\mu\text{m}$ 的直径,而出口开口可以包括 $1\mu\text{m}$ ~约 $4\mu\text{m}$ 的直径。

[0051] 在一个或多个实施方案中,所述孔可以在孔板中形成为三个同心圆柱体,如图4B所示。根据一个或多个实施方案,可以在孔板内形成三个或更多同心圆柱体来描述所述孔。在这类实施方案中,所述孔包括形成在孔板中的圆柱形入口开口、一个或多个中间的圆柱形开口、以及一个或多个圆柱形出口开口。这些开口的直径可以包括对于入口约 $50\mu\text{m}$ ~约 $200\mu\text{m}$ 、对于中间开口约 $10\mu\text{m}$ ~约 $40\mu\text{m}$ 、以及对于出口开口约 $1\mu\text{m}$ ~约 μm 的任何值。应当指出,开口的同心圆柱体布置不一定要要求开口是共轴的。在一些实施方案中,例如图示说明,在图3中,多个(两个或更多个)出口开口可以形成在更大的入口开口的直径内。因此,多个孔302(出口开口)典型地形成在由孔304(入口开口)限定的区域内。这些出口开口可以形成在各种图案、结构、以及相对于更大开口的轴的位置中。虽然通常得到直侧面的孔,由于蚀刻方法中的光衰减,孔的侧壁中可能产生一些角。所述角随着孔径减小而易于变得更明显。通常,给定孔的侧壁的角不会不利地影响液滴的喷射性能,并且在一些实施方案中可能是有利的。

[0052] 在本说明书所述的一些实施方案中,所述孔通常在孔板中形成反庙塔(ziggurat)的形状。尤其是,参考图4所描述的实施方案,庙塔形状很明显。庙塔形状可以用来为孔板提供机械强度,这样孔板能够用于振动网类型的雾化器,并且可以经得起由于振动施加在孔

板上的力。孔板的形状(例如庙塔形状)不一定用来提供所得液滴的具体大小,或大小分布。

[0053] 便利地,本说明书中根据各个实施方案所述的孔板可以形成为拱形(dome)(虽然其它的结构也适合,例如平面的和近似平面的),如美国专利US5,758,637所一般描述的,在前通过援引结合在此。典型地,液体气溶胶化时,孔板在约45kHz~约200kHz的频率下振动。进一步,液体气溶胶化时,液体可以放置成与孔板的后表面接触,其中液体通过表面张力附着到后表面上。孔板振动时,液滴从前表面喷出,如美国专利US5,164,740、5,586,550、和5,758,637所一般描述的,在前通过援引结合在此。

[0054] 现参考图6,其显示根据一个实施方案用于制造孔板的方法600。所述方法600可以在任何所要求的环境中进行,并且可以包括比图6所示的更多或更少的操作,具体可根据各实施方案。

[0055] 在操作602中,在基底之上沉积可释放的种子层。可释放的种子层可以优选包括可蚀刻的材料,如金属,例如导电的金属。在一些实施方案中,所述金属为以下一种或多种:Al、Cu、Si、Ni、Au、Ag、钢、Zn、Pd、Pt等,其合金,如黄铜、不锈钢等,以及以上的混合物等。在一些实施方案中,可释放的种子层可以包括可蚀刻的导电材料,如导电的金属,如Au、Ti、Cu、Ag等,以及其合金。当然,任何其它材料可以用于可释放的种子层,如本领域技术人员在阅读本说明书时所明白的。

[0056] 在操作604中,将第一图案化的光刻掩模施用在可释放的种子层上。所述第一图案化的光刻掩模具有所要求的孔图案的负片图案。

[0057] 孔的尺寸可以通过经光刻工艺产生的光刻掩模图案(光点)精确定义。与使用电铸方法的现有技术方法相比,所述孔通过镀覆材料的三维生长形成。

[0058] 在一个方法中,第一图案化的光刻掩模可以向第一材料赋予直径约0.5 μ m~约6 μ m之间的孔。

[0059] 在操作606中,在可释放的种子层的暴露部分之上电镀第一材料,并由第一掩模限定。在一个方法中,根据一些实施方案,接近孔的第一材料形成与孔的直径无关的厚度,如约5 μ m~约10 μ m。

[0060] 第一图案化的光刻掩模的高度和靠近孔的第一材料的厚度是决定完全形成之后孔板性能的因素。图5A显示了通过本说明书所述方法生产的孔板的孔的内侧、由上向下观察的扫描电子显微照片(SEM)。如可见,该孔的边缘是光滑的并且形状基本上一致。将第一材料镀覆至小于第一图案化的光刻掩模高度的厚度,制得图5A所示的孔,从而保证材料均匀沉积。

[0061] 现参考图5B,该图为通过本说明书所述方法生产的孔板的内侧由上向下观察的扫描电子显微照片,该方法的一些优点显见。所述孔板中的孔以与图5A中的孔相同的方式制得。图5B所示的孔板具有三个平面的表面,其中每个最深处的表面从第二(next)近的最外表面凹进,类似于图4A-4B所示的孔板。再次参考图5B,可以看出孔的布放和大小受精确控制,并且孔板具有基本上垂直且基本上光滑的壁。根据各个实施方案,与传统制造方法如电铸相比,所述的精确制造能力是本说明书所述方法的一个优点。

[0062] 在一些实施方案中,孔的直径和孔的间距可以选择(相关地或独立地),以便可以控制靠近孔的第一材料的厚度和通过孔气溶胶化的液体的流速,以实现所要求的值或范围。

[0063] 在另一个实施方案中,靠近孔的第一材料的厚度可以与孔图案中孔的布放密度无关。

[0064] 在操作608中,将第二光刻掩模施用在第一材料之上。第二光刻掩模具有第一空洞的负片图案。

[0065] 在操作610中,第二材料在第一材料的暴露部分上电镀,并由第二掩模限定。

[0066] 在一个方法中,第一材料和第二材料可以是相同材料。在另一个方法中,第一材料和第二材料可以包括能耐受气溶胶化液体的可电镀的材料。

[0067] 在操作612中,可以通过本领域已知的任何技术取出两个掩模。在一个实施方案中,两个掩模在一个步骤中取出,例如,将其同时取出。

[0068] 在操作614中,蚀刻可释放的种子层以释放镀覆材料。优选的蚀刻包括湿法蚀刻方法,以及其它的除去脱模层的方法。

[0069] 在一个实施方案中,方法600可以包括更多的操作,如以下所述的。

[0070] 在一个可选的操作中,可以在第二材料之上施用第三光刻掩模,第三光刻掩模具有第二空洞的负片图案。所述第三光刻掩模可以在除去第一和第二掩模之前施用。然后,第三材料可以在第二材料的暴露部分上电镀并由第三掩模限定。完成电镀之后可以移除所有掩模。第二空洞可以在第一空洞之上,并且第二空洞的内径可以大于第一空洞的内径。

[0071] 根据一些实施方案,第一材料、第二材料、和/或第三材料可以包括任何合适的材料。在一些实施方案中,所述材料可以适宜地选自铂金属族。根据一些实施方案,所述材料包含以下至少之一: Ni、Co、Pd、Pt, 以及其合金, 还有其它合适的材料。在一个实施方案中, 第一材料、第二材料、和/或第三材料可以包括高强度并且耐腐蚀的材料。作为一个示例, 第一材料、第二材料、和/或第三材料可以包括钯镍合金。这类合金对许多腐蚀性物质耐腐蚀, 尤其是用于通过吸入疗法处理呼吸道疾病的溶液, 例如硫酸舒喘宁或ipratropium溶液, 其可以用于医学应用。进一步, 钯镍合金具有低的弹性模量, 因此对于给定的振幅应力更低。可以用于第一材料、第二材料、和/或第三材料的其它材料包括钯、钯镍合金、不锈钢、不锈钢合金、金、和金合金等。

[0072] 为了提高液滴产生的速度, 同时保持液滴在指定的大小范围内, 所述孔可以建造成具有某一形状。在一个或多个实施方案中, 所述孔可以在孔板中形成为庙塔形状。使用所述方法, 孔板可以形成为一系列同心的、梯级缩小的圆柱(从入口侧到出口开口的角度来观察)。在一些实施方案中, 孔板可以形成为两个同心圆柱体。在这类实施方案中, 液体入口可以是约50 μ m~约100 μ m, 出口开口可以是约0.5 μ m~约6 μ m。更具体地, 在一个实施方案中, 入口开口可以包括直径为约60 μ m~约80 μ m, 出口开口可以包括直径为约1 μ m~约4 μ m。

[0073] 根据一个或多个实施方案中, 孔板可以形成为三个或更多同心圆柱体。在这类实施方案中, 有入口圆柱、一个或多个中间圆柱、和一个其中形成有出口的出口板。在一些实施方案中, 其中所形成的出口的出口开口直径可以是入口开口直径的约1%~约50%。在一些实施方案中, 接着的更小的开口直径可以是接着的更大的开口直径的约10%~约30%。例如, 对于入口, 其直径可以包括约50 μ m~约100 μ m的任何值, 对于中间, 直径可以包括约10 μ m~约30 μ m的任何值, 对于出口, 直径可以包括约1 μ m~约5 μ m的任何值。在上述任何一个中, 孔在孔板中形成反转庙塔的形状。这类形状可提供结实的孔板, 并且可以提供流速上的好处, 例如提高流速的同时保持液滴大小。这样, 所述孔板可以在吸入给药应用中找到具体的应

用。还应指出,孔壁形成通常为直的壁,也即孔壁形成直圆柱体几何形状的截面形状。换言之,孔壁典型地垂直于孔板平面,或者与拱形孔板相切。在一些实施方案中,孔壁可以有一些角,并且/或者甚至可以采用圆锥截面。

[0074] 根据一个方法,孔板可以在完全自动化的方法中形成,其不要求人工的冲压(stamping)步骤。

[0075] 现参考图7A-7L,图示说明所述方法。

[0076] 在图7A-7B中,在基底702上沉积可释放的种子层704。在优选的实施方案中,基底702可以包括Si,而可释放的种子层704可以包括任何可蚀刻的导电金属。

[0077] 在图7C-7E中,将第一图案化的光刻掩模710施用在可释放的种子层704上。第一图案化的光刻掩模710具有所要求的孔图案的负片图案,并且其可通过以下步骤形成:旋涂光致抗蚀剂706,施用具有所要求图案的光掩模708以暴露光致抗蚀剂706的除去部分,并且通过本领域已知的任何方法溶解暴露部分,例如通过利用本领域已知的显影剂,这样产生第一掩模710。

[0078] 在图7F中,第一材料712在可释放的种子层704的暴露部分上电镀,并且图案由第一掩模限定。

[0079] 在图7G-7I中,将第二光刻掩模714施用在第一材料712上。第二光刻掩模714具有第一空洞的负片图案。第二光刻掩模714的形成方法可以包括:旋涂光致抗蚀剂716,施用具有所要求图案的光掩模718,暴露光致抗蚀剂716的除去部分,以及通过本领域已知的任何方法溶解暴露部分,例如通过利用本领域已知的显影剂,由此产生第二掩模714。

[0080] 在图7J中,第二材料720在第一材料712的暴露部分上电镀,并且图案由第二掩模限定。然后,通过本领域已知的任何技术除去第二掩模714和第一掩模710,得到如图7K所示的结构。然后,蚀刻可释放的种子层704,释放第一材料712和第二材料714两者,得到如图7L所示的结构。优选的蚀刻包括湿法蚀刻工艺。可除去释放层的合适方法的其它蚀刻方法包括等离子蚀刻和光化学蚀刻。

[0081] 在优选的实施方案中,第一材料和第二材料可以形成用于在振动网雾化器中对液体进行气溶胶化的孔板。在这些实施方案中,光限定方法可以允许独立于液滴大小对流速进行控制,因为孔的尺寸和孔图案的密度都可以独立控制。

[0082] 例如,液体气溶胶发生器的流速预期与孔的总数量成比例(结合每个孔的大小时可得到开孔面积)。这是对比现有技术的另一个明显优点,现有技术中孔的图案密度受所要求的镀覆厚度限制。结果是,本说明书所公开的制造孔板的方法可以提供参数控制的孔板,以满足种类广泛的液体药剂给药所要求的规格。

[0083] 根据一个实施方案,通过本说明书所述的方法生产的孔板可以包括具有各种大小、各种区域(domain)、各种形状、各种轮廓、以及各种几何结构等的孔。例如,所述孔板可以包括包含以圆形样式排列的多个孔的一个或多个区域,以及包括以非圆形,例如椭圆形、三角形、或者四边形样式排列的多个孔的一个或多个区域。不同区域中的孔可以有变化的或者相等的面积,例如直径在约 $1\mu\text{m}$ ~约 $5\mu\text{m}$ 之间变化。

[0084] 所述孔可以进一步包括孔板面积均匀分散,不均匀分散,或者可以有均匀和不均匀分散两者,例如在不同的区域中。在另一个实施方案中,所述孔板可以包括在里面部分中具有第一区域的孔和在外面部分中具有第二区域的孔。而且,本说明书所述的光刻工艺允

许以变化的图案或几何结构生产孔板自身。因此,举例来说,孔板可以容易地形成圆形、椭圆形、方形和/或星形。在一些实施方案中,接头或凸出物可以形成在孔板上,以辅助以其制造雾化器。当然,可以使用本说明书所述的方法产生任何其它的孔布置、孔尺寸、孔区域、孔轮廓等,如本领域技术人员在阅读本说明书时可以理解的。

[0085] 本说明书所公开的方法不要求层之间严格的对准容许偏差,因为两个或更多个层的偏移提供了良好的对准余量。相比制造孔板的电铸方法的另外优势包括光限定孔尺寸与镀覆厚度没有关系。因此,使用光限定方法能够改善过程控制,并具有改善的制造收率的潜在优势。孔尺寸与镀覆厚度的相关性一直是传统的电铸方法收率损失的重要因素,现在可以使用本发明所描述的技术来加以避免。此外,多层工艺可以用来实现最终所要求的孔板的几何结构,这是使用传统的孔板形成技术所不能实现的。

[0086] 使用本说明书所述的方法建造了孔板,并且在以下表1中给出了从这些孔板得到的气溶胶试验数据,以进行性能比较。表1显示了根据本说明书实施方案的三个光限定孔板和根据现有技术的三个电铸孔板的测试结果。

[0087]

TCAG#	类型	VMD(μm)	GSD	Span分布跨度
P35	光限定	2.6	1.5	1.3
P42	光限定	2.5	1.5	1.3
P43	光限定	2.2	1.5	1.2
Avg	光限定	2.4	1.5	1.3

[0088]

F007	电铸	4.2	1.9	1.7
F038	电铸	4.0	1.8	1.7
F044	电铸	4.4	1.8	1.7
Avg	电铸	4.2	1.8	1.7

[0089] 表1

[0090] 在表1中,TCAG是指测试的是哪个试样的管芯气溶胶发生器,VMD是指根据离开孔板的液滴大小测定的体积中值直径,GSD是指几何标准分布,并且以 (D_{84}/D_{50}) 计算,Span是指 $(D_{90}-D_{10})/D_{50}$ 的计算的分布跨度,其中D是通过光散射技术,例如马尔文光散射仪测得的液滴大小分布的百分位(以下标编号指示)液滴大小。例如,对于光限定单元P35,光散射方法测得 $D_{10}=1.414\mu\text{m}$, $D_{50}=2.607\mu\text{m}$, $D_{84}=4.038\mu\text{m}$, $D_{90}=4.844\mu\text{m}$,因此 $GSD=D_{84}/D_{50}=1.549$ 。对于电铸单元F007,光散射方法测得 $D_{10}=1.585\mu\text{m}$, $D_{50}=4.245\mu\text{m}$, $D_{84}=8.052\mu\text{m}$, $D_{90}=8.935\mu\text{m}$,因此 $GSD=D_{84}/D_{50}=1.897$ 。

[0091] 通过比较,假定相同的 D_{50} 值,光限定单元的液滴大小分布比电铸单元的窄79%,这表明气溶胶化药物的液滴大小有更好的控制,并且更多有效的剂量被送入肺中。

[0092] 如从表1可见,通过本说明书所述方法生产的孔板(P35、P42、P43)比传统生产(现有技术)的孔板(F007、F038、F044)有更小的GSD。更小的液滴大小(接近1-2 μm)认为是对目标深肺给药非常需要的。更小的GSD对应于孔板产生的液滴有更窄的尺寸分布,这是进入肺中的有效目标给药所要求的特性。

[0093] 表1中测试并公布的单元是“混合的”孔板。本文中,“混合”是指孔和孔板几何结构

通过光刻工艺限定,但是孔板在不锈钢基底上生产并从基底采集,而不是用Si或其它的基底材料。

[0094] 通过本说明书所描述方法生产的第一原型显示出有前景的结果。其在中位液滴大小 $3.3\mu\text{m}$ 时能实现高达 1.2mL/分钟 的流速。相比之下,典型的电铸孔板器件在中位液滴大小 $4.6\mu\text{m}$ 时只能实现 0.3mL/分钟 的流速。光限定孔板还能以 0.4mL/分钟 的流速输送甚至更小的液滴大小,约 $2.7\mu\text{m}$ 。这比使用现有技术的电铸方法所制造的孔板是明显的改善。实现的明显改善在于能输送VMD更小的液滴大小,并实现更窄的大小分布,例如,光限定孔板对比电铸孔板的GSD和Span。通过完全光限定方法,其中用高质量Si基底代替不锈钢基底,预计可进一步改善孔的大小、孔的形状、和/或大小分布控制。因此,可以通过本发明的光刻工艺实现比表1结果所示更精确控制的孔径。

[0095] 根据一些实施方案,可以建造孔板,以使得可以使用具有约1000个孔的孔板,在小于约一秒的时间内气溶胶化约 $4\mu\text{L}$ ~约 $30\mu\text{L}$ 体积的液体。进一步,通过本发明的孔板气溶胶化得到的液滴大小和液滴大小分布可以产生可呼吸的级分(例如可以抵达深肺的液滴级分),在许多实施方案中。所述级分大于约40%或50%或60%,70%或80%或90%或95%或98%或99%。在一个或多个实施方案中,实现可呼吸级分的方法包括使用含压电驱动的、振动网类型雾化器的本发明孔板,例如美国专利US5,164,740、5,586,550和5,758,637所述的,在前面通过援引结合在此。这样,药剂可以气溶胶化,然后被病人高效吸入。

[0096] 现参考图8A-8B,其显示根据一个实施方案的振动网类型的雾化器。如图8A所示,孔板800可以构建成具有曲面,如以拱形形式,其可以是球形、抛物面或任何其它的曲面。当然,在其它实施方案中,孔板800可以是基本上平面的,并且不限于图8A-8B所示的布置。孔板800可以形成为其大部分具有拱形部分808,并且其可以与孔板800的中心同心,因此留下孔板800的一部分的基本上平面的外围环部分812。孔板800可以有第一面804和第二面806。如图8B所示,孔板800也可以具有通过其中的多个孔814。第一面804可以包括孔板800的拱形部分808的凹面,而第二面806可以包括拱形部分808的凸面。孔814可以锥形化,在孔板800的第一面804的入口810有宽的部分,而在第二面806的出口816有窄的部分,或者可以从入口810到出口816基本上是直的。

[0097] 典型地,液体放置在孔板800的第一面804(也称为液体供应侧),其可以由此吸入到孔814的入口810中,并且以气溶胶化的雾或烟822、从孔板800的第二面806的孔814的出口射出。

[0098] 孔板800可以安装在气溶胶执行机构802上,其限定了通过其的孔810。其实现方式可以使孔板800的拱形部分808通过气溶胶执行机构802的孔810突出,并且孔板800的第二面806上基本上平面的外围环部分812邻接气溶胶执行机构802的第一面820。在孔板800基本上为平面的另一个实施方案中,其中布置孔814的孔板800部分可以放置在气溶胶执行机构802的孔810中。可以提供振动元件840,并且可以将其安装在气溶胶执行机构802的第一面820上,或者可替代地,可以将其安装在气溶胶执行机构802的相对的第二面830上。孔板800振动的方式可以使得能够通过孔板800的孔814将液体从第一面804吸到第二面806,其中液体以雾化的雾从孔814排出。

[0099] 在一些方法中,孔板800可以通过振动元件840振动,在优选的实施方案中,所述振动元件可以是压电元件。振动元件840可以安装到气溶胶执行机构802,这样振动元件840的

振动可以通过气溶胶执行机构802机械地传递到孔板800。振动元件840可以是环形的,并且可以围绕气溶胶执行机构802的孔810,例如以共轴布置。

[0100] 在一些实施方案中,电路860可以从电源提供电力。电路860可以包括开关,所述开关可以操作振动所述振动元件840,从而振动孔板800,可以在开关的毫秒操作内实现以此方式进行的气溶胶化。电路860可以包括控制器870,例如,微处理器、字段可编程门阵列(FPGA)、应用专用集成电路(ASIC)等,其可以向振动元件840提供电力,以便在实现此的信号几毫秒或零点几毫秒内的从孔板800产生气溶胶化的液体。

[0101] 有些情况下,本说明书所述的孔板可以用于非振动的应用。例如,所述孔板可以用作液体强制通过所述孔的非振动喷嘴。作为一个实例,孔板可以与使用热能或压电能的喷墨打印机一起使用,强迫液体通过喷嘴。根据本说明书所述的各种实施方案的孔板用作喷墨打印机的非振动喷嘴时可以具有优势,因为其耐腐蚀的构造以及潜在更细的孔尺寸。本发明的孔板可以适合于其它的液体输送应用,例如非给药的医学应用、燃油喷射、精密液相沉积、以及利用气溶胶化的其它应用,尤其是通过高通量和细小精确的微滴(颗粒)大小的组合实现优势的场合。在许多应用中,制造孔的所述方法,如根据各种本说明书所述的实施方案的方法可以提供成本和/或效率的益处,即使精确的液滴大小控制不是生产孔板的重要方面。

[0102] 虽然以上已对各种实施方案进行说明,应当理解这些实施方案只是以举例的方式给出,并非限制。因此,优选的实施方案的宽度和范围不应受上述示范性实施方案的限制,而是应该只根据以下权利要求以及其等同物进行定义。

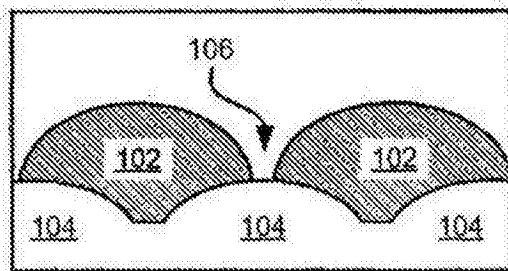


图1A(现有技术)

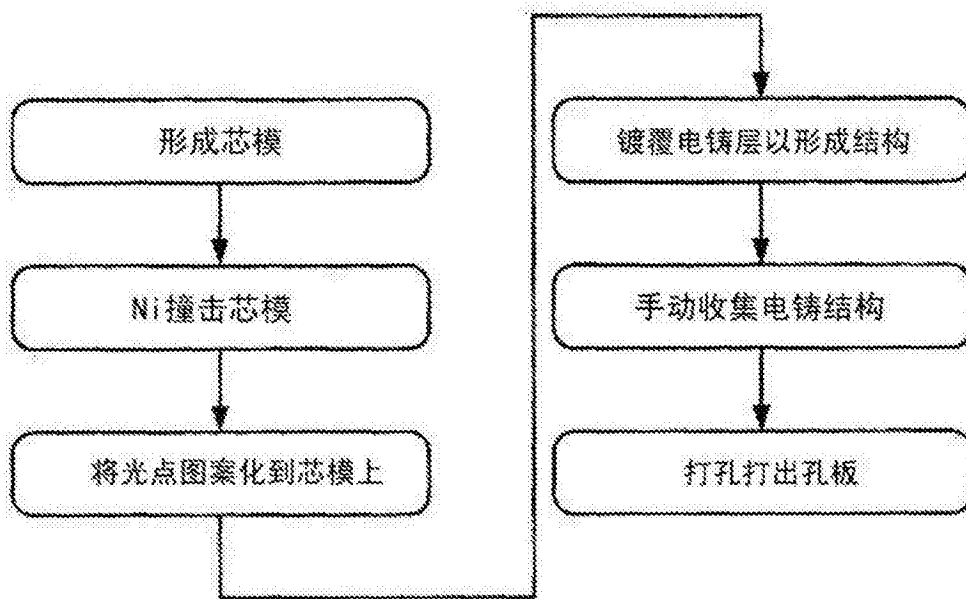


图1B(现有技术)

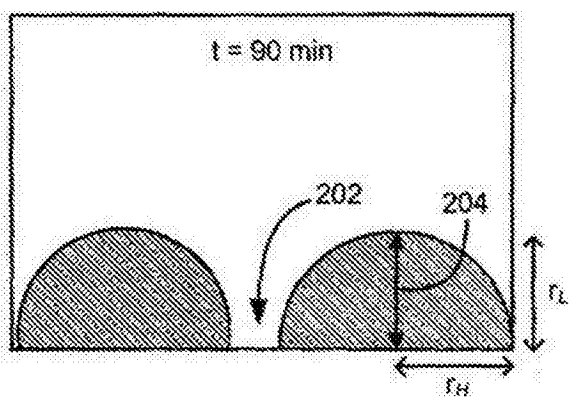


图2A(现有技术)

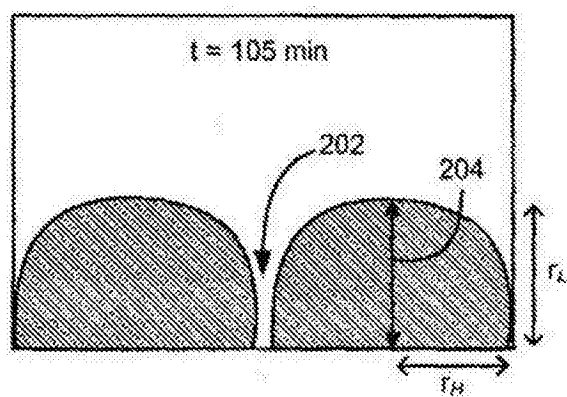


图2B(现有技术)

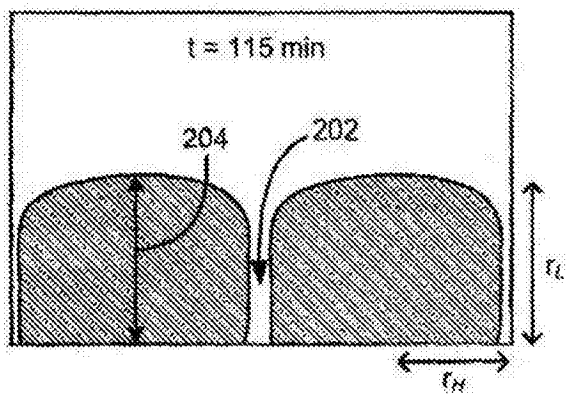


图2C(现有技术)

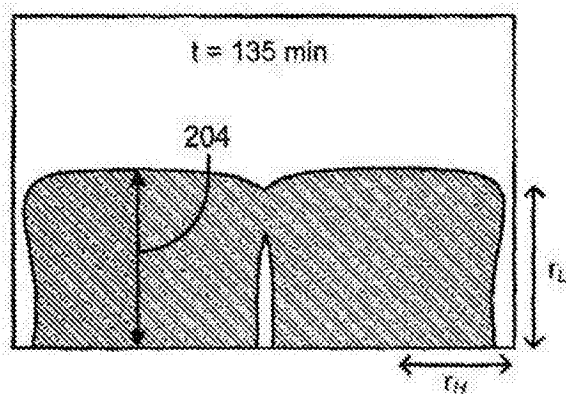


图2D(现有技术)

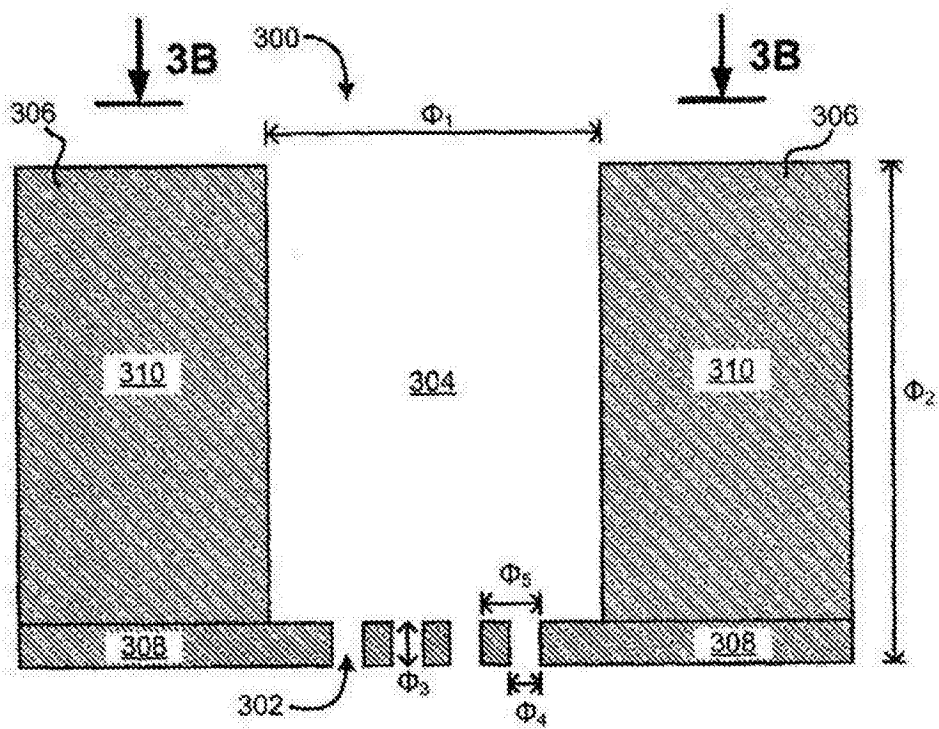


图3A

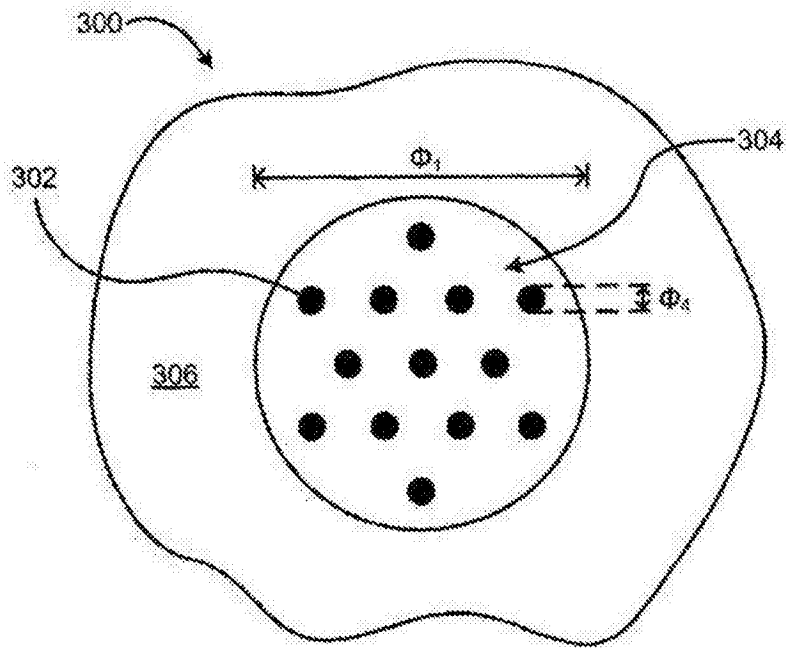


图3B

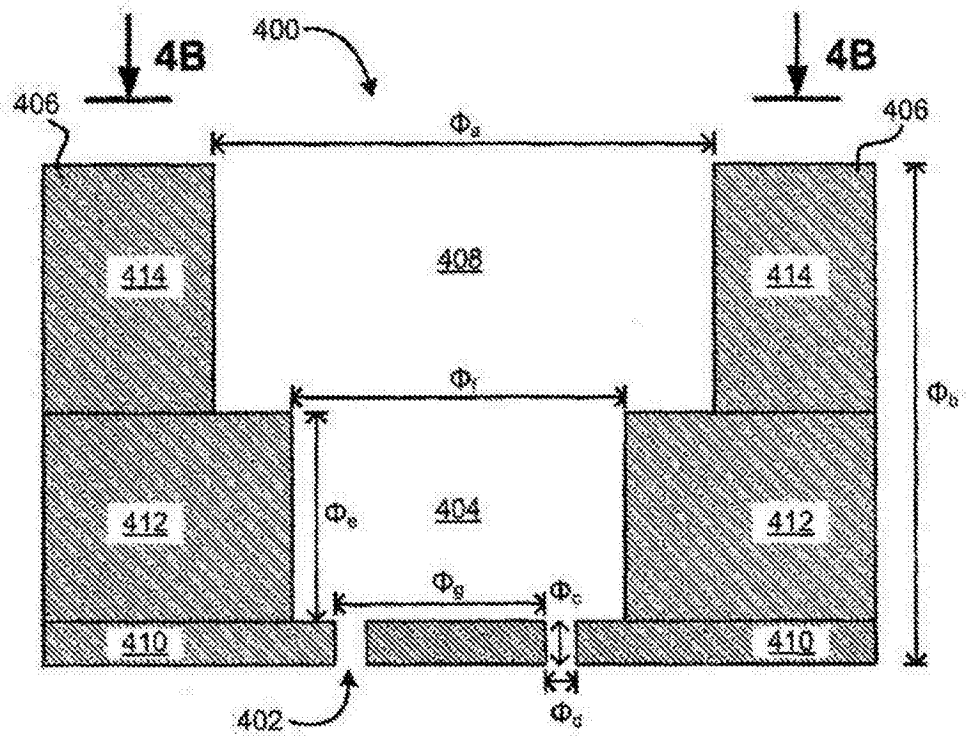


图4A

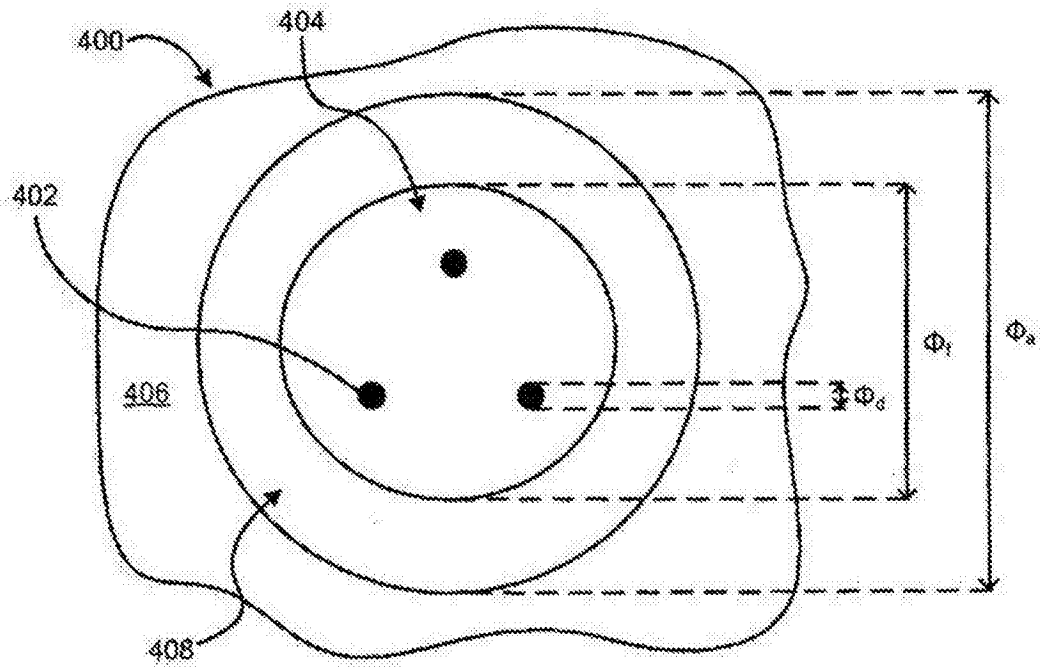


图4B

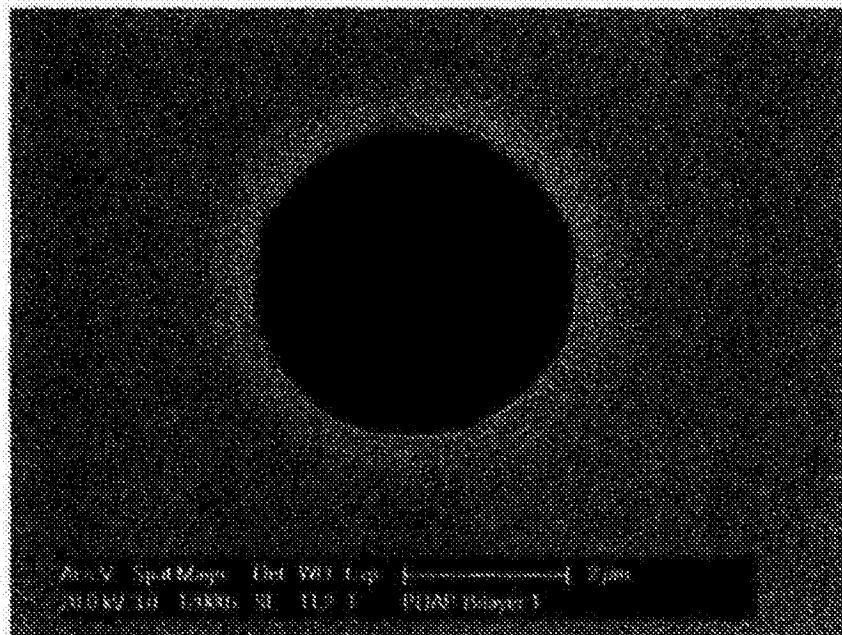


图5A

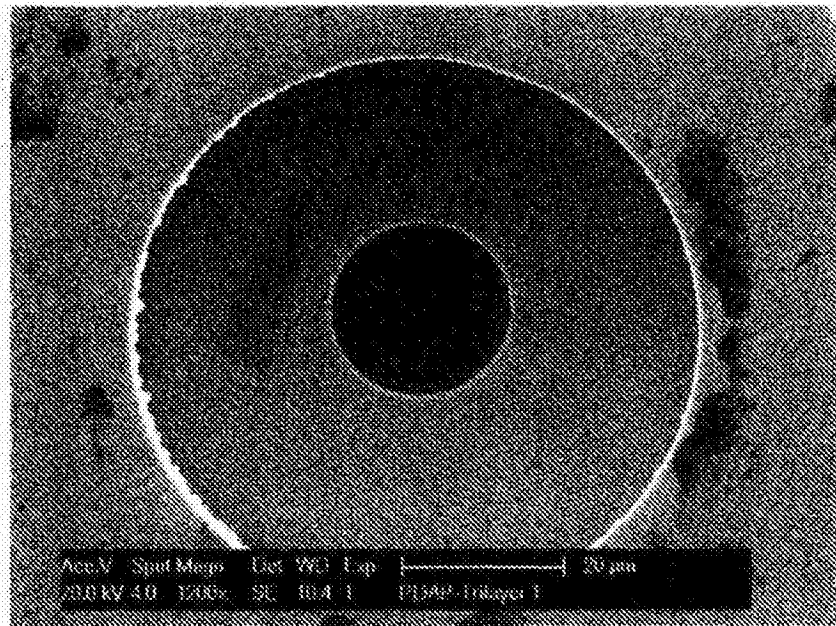


图5B

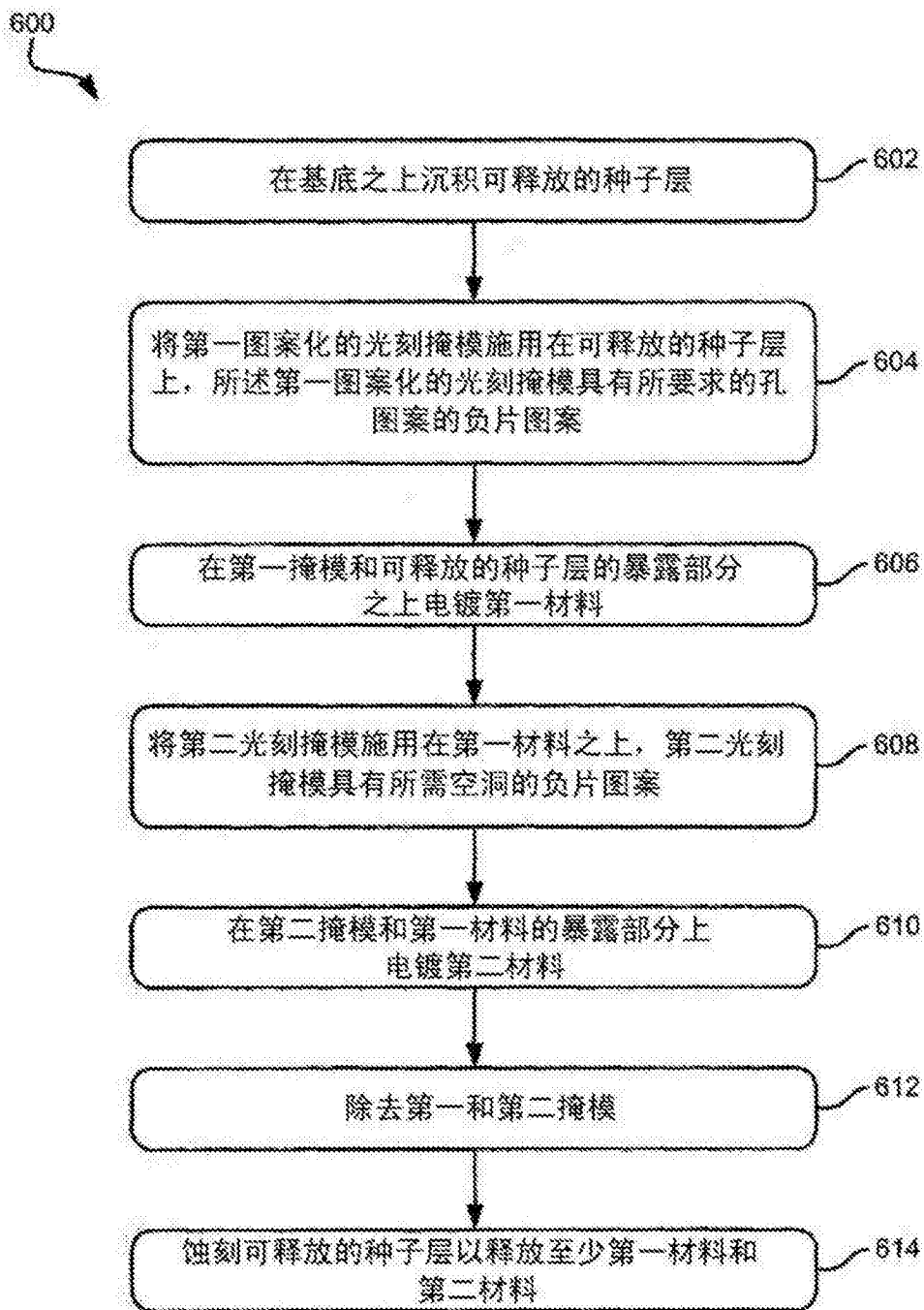


图6

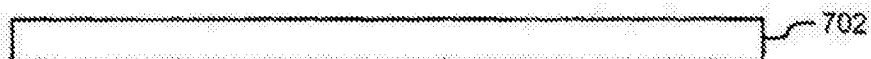


图7A

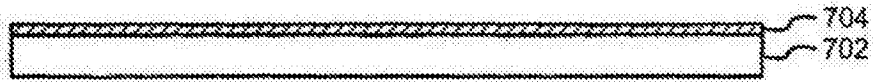


图7B



图7C

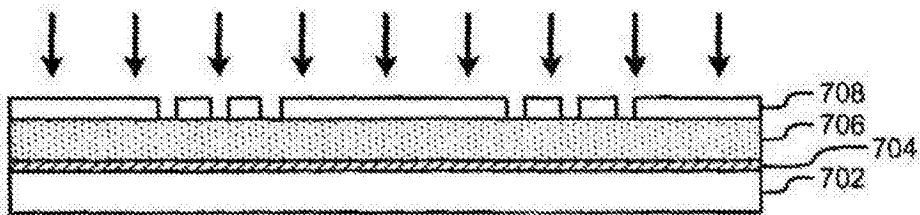


图7D

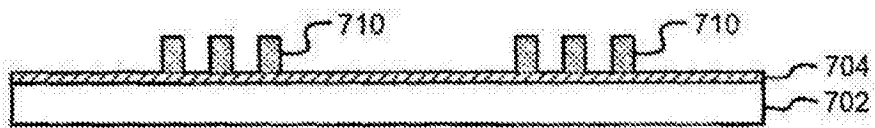


图7E

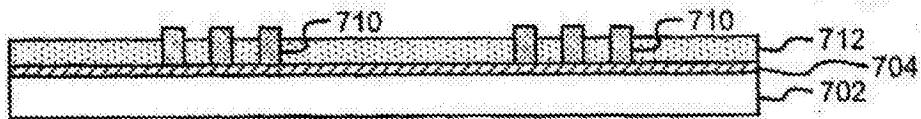


图7F

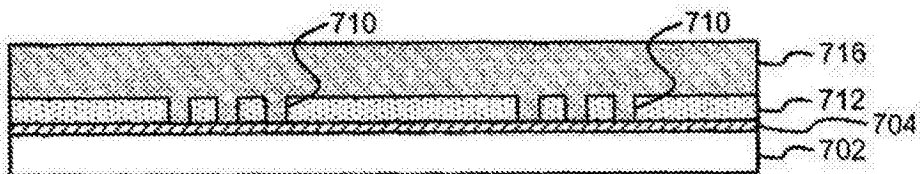


图7G

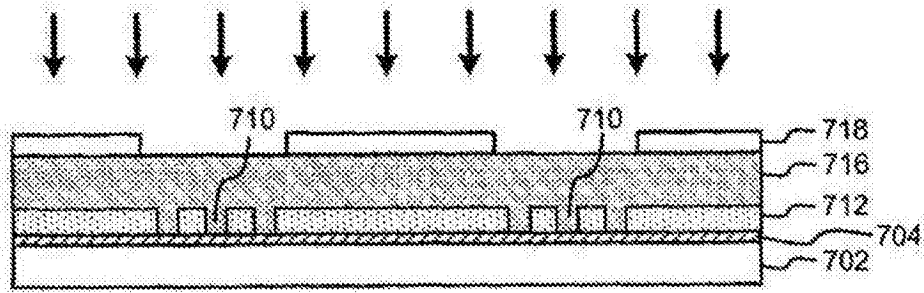


图7H

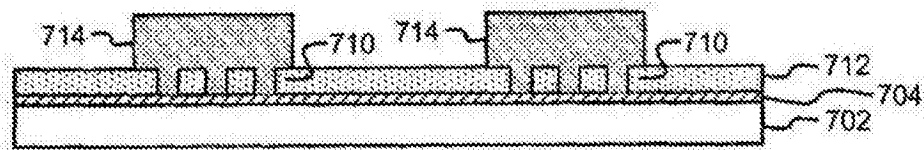


图7I

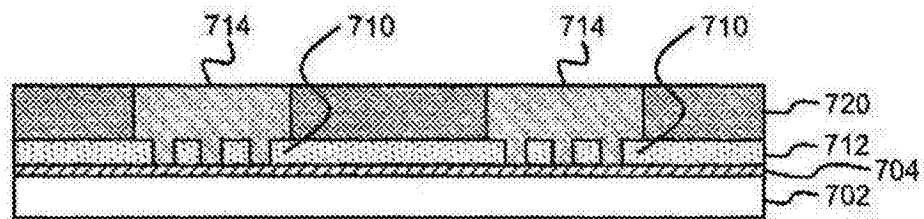


图7J

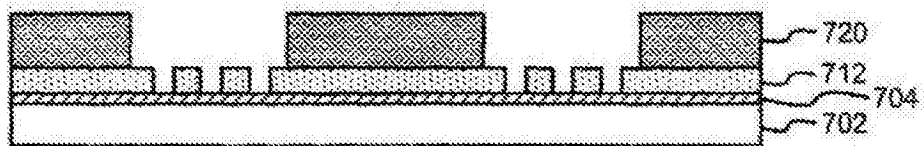


图7K

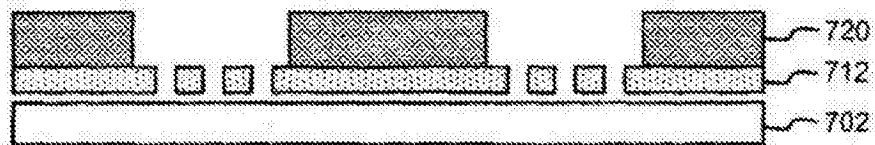


图7L

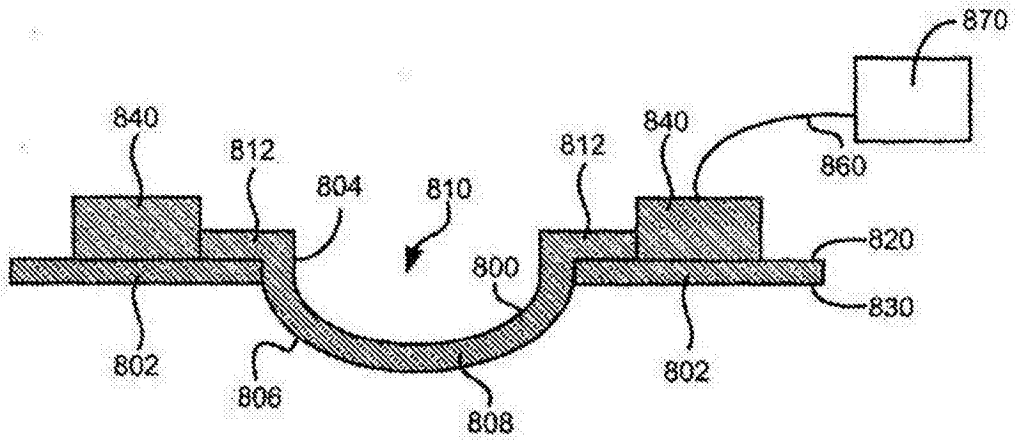


图8A

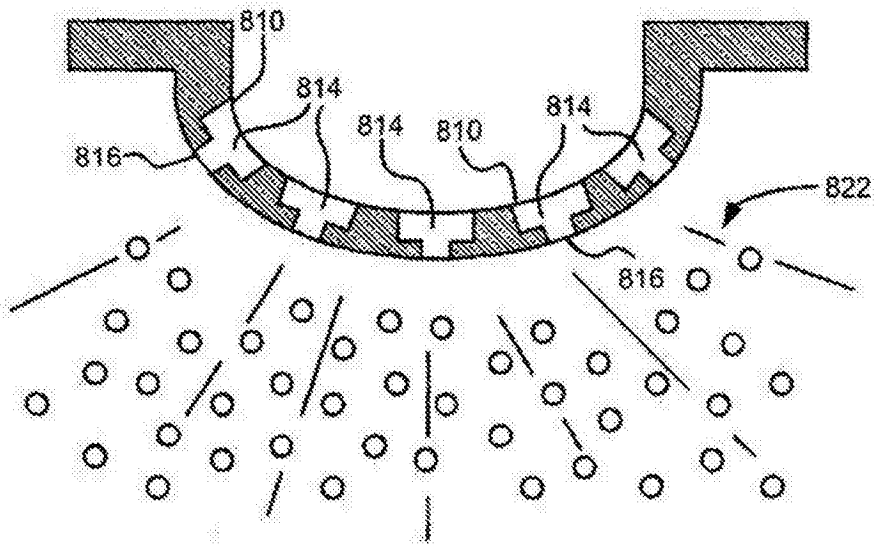


图8B