

Salmon Calcitonin-Loaded PLGA Microspheres as a Sustained-Release Vehicle

Ruixue Wu

School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai
Email: 12210700161@fudan.edu.cn

Received: Jan. 3rd, 2017; accepted: Jan. 20th, 2017; published: Jan. 23rd, 2017

Abstract

In this study, to optimize appropriate poly(d,l-lactic-co-glycolic acid) microspheres (PLGA MS) to release SCT in the treatment of disuse osteoporosis, six kinds of SCT-PLGA MS with different molecular weight and terminal groups were prepared. SCT-PLGA MS had an average particle size of about 120 μm , an encapsulation efficiency of 60%, and a drug loading of 0.5%. The result of differential scanning calorimetry (DSC) evidenced that SCT had been entrapped as an amorphous form in MS matrix. For SCT-PLGA-20 COOH MS, the cumulative release was above 79% at 40 d. PH value of SCT-PLGA-20 COOH MS decreased more rapidly than that of MS with $-\text{CH}_3$ in the degradation. In conclusion, SCT-PLGA-20 COOH MS is promising in the treatment of disuse osteoporosis.

Keywords

PLGA Microsphere, Salmon Calcitonin, Sustained Release

鲑鱼降钙素PLGA微球缓释载体

吴瑞雪

复旦大学生命科学学院, 上海
Email: 12210700161@fudan.edu.cn

收稿日期: 2017年1月3日; 录用日期: 2017年1月20日; 发布日期: 2017年1月23日

摘要

本文制备六种不同分子量和末端基团的载鲑鱼降钙素PLGA微球(SCT-PLGA MS), 优选合适微球用于废用性骨质疏松症在骨折损伤部位缓释药物。载药微球平均粒径均为120 μm , 形态圆整; 包封率均高于60%, 载药量约为0.5%; 差示扫描量热(DSC)测试结果表明SCT包载在于PLGA微球中, 并以无

定形态存在；体外释放结果表明分子量为20 kDa的-COOH末端载药微球(SCT-PLGA-20 COOH MS) 40天累积释放百分率达79%以上，具有良好的缓释作用；体外降解中SCT-PLGA-20 COOH MS pH值随时间延长下降速率高于其他微球。因此，本研究中SCT-PLGA-20 COOH MS有望用于治疗废用性骨质疏松症。

关键词

PLGA微球，鲑鱼降钙素，缓释

Copyright © 2017 by author and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

老年患者尤其是绝经后妇女易出现原发性骨质疏松症。其主要表现为骨量减少，致使骨脆性增加，易发生骨折，导致其转化为废用性骨质疏松症。鲑鱼降钙素(Salmon calcitonin, SCT)可有效调节血钙水平和骨代谢，减少骨质流失[1]。但肌肉注射或静脉注射 SCT 的临床效果不佳，为提高 SCT 在废用性骨质疏松症的治疗效果，可以通过缓释载体递送药物到骨折损伤处。聚乳酸聚羟基乙酸(Poly(D, L-lactic-co-glycolic acid, PLGA) 生物相容性良好，在体内最终转化成二氧化碳和水排出体外，具有骨传导性和骨诱导性，并可制成长效缓释微球(Microsphere, MS)，提高多肽、疫苗、激素等生物大分子药物的生物利用率[2]。PLGA 的分子量以及末端官能团等理化性质均可显著影响 MS 中的药物释放和降解行为[3]。因此，选择合适分子量和末端基团的 PLGA 十分重要。

本研究通过复乳法制备不同分子量和不同末端 SCT-PLGA MS,考察 PLGA 理化性质对 SCT 载药量、体外释放和体外降解的影响，优选 PLGA 载药微球用于治疗废用性骨质疏松症。

2. 方法

2.1. 材料

PLGA (LA:GA = 50:50)，分子量分别为 20 kDa、40 kDa 和 60 kDa，特异性粘度分别为 0.28 dl/g、0.37 dl/g 和 0.45 dl/g，末端基团为羧基(-COOH)和烷基(-CH₃)，购自山东医疗器械研究所；SCT 购自上海苏豪逸明制药有限公司；聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA) 购自 Sigma-Aldrich 公司；微量 BCA 试剂盒(Micro BCA)购自赛默飞世尔科技公司。

2.2. SCT-PLGA MS 的制备

称取 0.3 g 不同分子量和不同末端基团的 PLGA (20 kDa-COOH、40 kDa-COOH、60 kDa-COOH、20 kDa-CH₃、40 kDa-CH₃ 和 60 kDa-CH₃)，加 3 mL 二氯甲烷溶解，加入 0.60 mL 4 mg/mL SCT 溶液，超声 3 min (输出功率 150 W，工作 2 s，间歇 2 s)，形成 W/O 型初乳，立即将其注射到 75 mL 0.06% (w/v) PVA 溶液中，形成 W/O/W 型复乳。机械搅拌 5 h 使二氯甲烷完全挥发，静置，去离子水洗涤沉淀三次，冻干后 4℃ 保存，得终产物 SCT-PLGA-20 COOH MS、SCT-PLGA-40 COOH MS、SCT-PLGA-60 COOH MS、SCT-PLGA-20 CH₃ MS、SCT-PLGA-40 CH₃ MS 和 SCT-PLGA-60 CH₃ MS。对照组加入与 SCT 溶液等体积的蒸馏水得未载药 PLGA 微球(blank-PLGA MS)。

2.3. SCT 载药量和包封率

2.3.1. 标准曲线

按照 Micro BCA 试剂盒说明制备标准曲线。配制 2 mg/mL 的 SCT 溶液，精密量取 50 μ L，加入 DDW 稀释至 0.5 mL，制得浓度为 200 μ g/mL 贮备液。依次稀释，得浓度分别为 40、20、10、5、2.5、1 和 0.5 μ g/mL 的 SCT 标准液，DDW 作为空白对照。

以 25:24:1(v/v/v)混合溶液 A、B 和 C，配制 Micro BCA 工作液。吸取 150 μ L 标准液，加入 150 μ L 工作液，37 $^{\circ}$ C 温育 2 h，量取 200 μ L，酶标仪测定 562 nm 处吸光值，以吸光值(A)对 SCT 浓度(C, μ g/mL)线性回归，制备标准曲线。

2.3.2. SCT 载药量和包封率

外水相法测定 SCT-PLGA 微球的载药量与包封率。制备 SCT-PLGA MS，洗涤前，量取 3 mL 悬液，13,000 rpm 离心 3 min，取 150 μ L 上清液，Micro BCA 法测定 562 nm 处吸光值，由标准曲线计算 SCT 浓度。分别按下列公式计算载药量(Loading Capacity, LC)和包封率(Encapsulation Efficiency, EE):

$$LC(\%) = \frac{W_0 - W_1}{W + W_0 - W_1} \times 100$$

$$EE(\%) = \frac{W_0 - W_1}{W_0} \times 100$$

其中 W、W₀ 和 W₁ 分别表示 PLGA 质量、SCT 总质量和上清液中 SCT 质量。

2.4. SCT-PLGA MS 的表征

2.4.1. 粒径和跨距

将微球置于载玻片上，光学显微镜观察微球，计数 300 个，采用系统软件测量微球的平均粒径并计算 D₁₀、D₅₀ 和 D₉₀。D₁₀、D₅₀ 和 D₉₀ 分别表示有 10%、50% 和 90% 的微球粒径小于该值所示的粒径。

2.4.2. 扫描电子显微镜 (SEM)

将少量 SCT-PLGA MS 固定于铝质圆台，喷金，SEM 观察，加速电压 20 kV。

2.4.3. 差示扫描量热 (DSC)

空铝坩埚为参比，另一铝坩埚中放入精密称重后的 PLGA(20 COOH)、SCT、SCT-PLGA-20 COOH MS、SCT 与 blank-PLGA-20 COOH MS 物理混合物(5~6 mg)，扫描范围为 0~200 $^{\circ}$ C，升温速度为 10 $^{\circ}$ C/min，氮气流速为 30 mL/min。

2.5. SCT-PLGA MS 的体外释放

称取 30 mg SCT-PLGA MS (20 COOH、40 COOH、60 COOH、20 CH₃、40 CH₃ 和 60 CH₃)，置离心管中，加入 2 mL 0.2 mol/L PBS 缓冲液(pH 7.4，含 0.06% (w/v) NaN₃)，37 $^{\circ}$ C 下以 100 rpm 恒温振荡，分别于 1、3、7、10、15、20、23、26、30、33、36 和 40 d 取样，并以 2 mL PBS 更换释放介质，继续温育。释放样品 13,300 rpm 离心 3 min，量取上清液 150 μ L，Micro BCA 法测定 SCT 浓度，计算累积释放百分率(%)。

2.6. SCT-PLGA MS 的体外降解

称取 30 mg SCT-PLGA MS (20 COOH、40 COOH、60 COOH、20 CH₃、40 CH₃ 和 60 CH₃)，置离心管中，加入 2 mL 0.2 mol/L PBS 缓冲液(pH 7.4，含 0.06% (w/v) NaN₃)，37 $^{\circ}$ C 下以 100 rpm 恒温振荡，分

别于 1、2、3、4、5、6 和 7 周测定上清液的 pH 值。

3. 结果与讨论

3.1. SCT-PLGA MS 的制备和表征

3.1.1. SCT-PLGA MS 的制备

SCT 的水溶液作为内水相在二氯甲烷溶剂中分散，超声形成 W/O 型初乳，在外水相 PVA 水溶液中分散后，机械搅拌，室温下有机溶剂二氯甲烷挥发，形成 W/O/W 型复乳，离心洗涤后冻干得到 SCT-PLGA-20 COOH MS、SCT-PLGA-40 COOH MS、SCT-PLGA-60 COOH MS、SCT-PLGA-20 CH₃ MS、SCT-PLGA-40 CH₃ MS 和 SCT-PLGA-60 CH₃ MS。

3.1.2. SCT 载药量和包封率

SCT 标准曲线为 $A = 0.0118 C + 0.0834$, $r = 0.997$ 。可见 0.5~40 $\mu\text{g/mL}$ 浓度范围内吸光值(A)与 SCT 浓度(C, $\mu\text{g/mL}$)线性关系良好。

各组微球的载药量和包封率见表 1，相同分子量的微球中，-COOH 末端微球的包封率高于-CH₃ 末端微球，这是由于 SCT 的 pI 值为 10.2，水环境下 SCT 结构中-NH₂ 质子化形成 -NH₃⁺，PLGA 的-COOH 末端释放质子，以-COO⁻ 离子形式存在，可与 -NH₃⁺ 以离子键连接，增加稳定性，提高包封率，而-CH₃ 末端微球与 SCT 无离子键连接，故包封率较低；PLGA 分子量对微球包封率无显著影响。各组微球载药量约 0.5%~0.6%。

3.1.3. 粒径

载药微球的粒径和分布见表 2。微球粒径主要分布于 71~226 μm ，平均粒径约 120 μm 。文献研究表明，PLGA 的黏度随分子量的增大而增加，高分子量 PLGA 乳化时易形成较大微滴，导致微球粒径较大 [4]，但本实验中微球的分子量和末端基团对其粒径无显著影响，可能是由合成工艺的差异引起。

3.1.4. SEM

图 1 为 SCT-PLGA MS 的 SEM 照片，可见 PLGA 微球平均粒径大于 100 μm ，形态圆整，无明显黏连，外表面的孔洞结构是由制备过程中二氯甲烷的挥发所致。PLGA 的分子量和末端基团不影响微球形态。

3.1.5. DSC

图 2 为 SCT、blank-PLGA-20 COOH MS、SCT-PLGA-20 COOH MS 以及 PLGA 原料 20kDa-COOH 和 SCT 物理混合物的 DSC 图谱，可见 blank-PLGA-20 COOH MS 和 SCT-PLGA-20 COOH MS 均出现尖锐的热焓松弛吸热峰，玻璃转化温度(T_g)分别为 38.82℃和 36.64℃，表明 SCT 与 PLGA 间的相互作用对聚合物的 T_g 值有较小影响；SCT 图谱中 110.58℃处出现宽吸热峰，PLGA 和 SCT 物理混合物图谱中 98.13℃处出现 SCT 的吸热峰，而 SCT-PLGA-20 COOH MS 中未见该吸热峰，表明 SCT 不是吸附于微球表面，而是包载于微球中，并以无定形态存在 [5] [6]。

3.2. SCT-PLGA MS 的体外释放

图 3(A)为不同分子量和不同末端基团的 SCT-PLGA MS 在 PBS (pH 7.4, 含 0.06% (w/v) NaN₃) 中的药物释放曲线。SCT-PLGA-20 COOH MS、SCT-PLGA-20 CH₃ MS、SCT-PLGA-40 COOH MS、SCT-PLGA-40 CH₃ MS、SCT-PLGA-60 COOH MS 和 SCT-PLGA-60 CH₃ MS 的 24 h 累积释放百分比分别为 54.7%、16.0%、39.0%、31.9%、28.4%和 19.3%，可见各组微球释药初期存在突释。分子量相同的 PLGA 微球，-COOH

Table 1. Encapsulation efficiency and loading capacity of SCT for SCT-PLGA MS. Indicated values were mean \pm SD (n = 3)
表 1. SCT-PLGA MS 中 SCT 的包封率和载药量(n = 3)

Sample	EE (%)	LC (%)
SCT-PLGA-20 COOH MS	76.52 \pm 0.56	0.59 \pm 0.03
SCT-PLGA-20 CH ₃ MS	65.74 \pm 3.03	0.55 \pm 0.03
SCT-PLGA-40 COOH MS	74.99 \pm 3.87	0.56 \pm 0.03
SCT-PLGA-40 CH ₃ MS	65.08 \pm 3.40	0.52 \pm 0.03
SCT-PLGA-60 COOH MS	68.84 \pm 1.34	0.55 \pm 0.01
SCT-PLGA-60 CH ₃ MS	61.88 \pm 2.79	0.54 \pm 0.01

Table 2. Size distribution of SCT-PLGA MS (n = 3)

表 2. SCT-PLGA MS 的粒径分布(n = 3)

Sample	D ₁₀ ^a (μ m)	D ₅₀ ^b (μ m)	D ₉₀ ^c (μ m)	Average Size(μ m)
SCT-PLGA-20 COOH MS	76.4	117.1	195.3	127.7 \pm 44.7
SCT-PLGA-20 CH ₃ MS	76.1	117.2	182.4	123.1 \pm 41.7
SCT-PLGA-40 COOH MS	86.3	120.4	173.2	126.4 \pm 35.9
SCT-PLGA-40 CH ₃ MS	81.3	118.3	173.1	124.6 \pm 38.4
SCT-PLGA-60 COOH MS	82.3	123.2	187.2	130.8 \pm 43.8
SCT-PLGA-60 CH ₃ MS	71.1	124.0	226.1	136.8 \pm 59.4

^a10%的粒子其粒径小于该值；^b50%的粒子其粒径小于该值；^c90%的粒子其粒径小于该值；注：结果以 mean \pm SD 表示，n = 3。

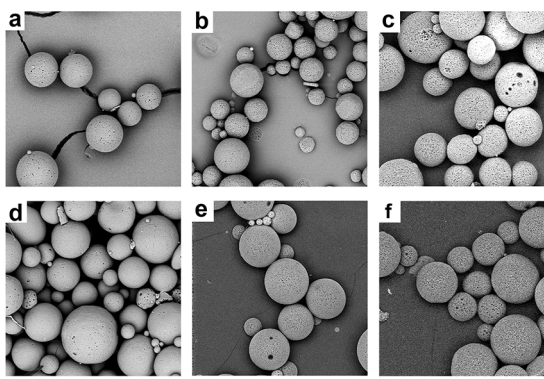


Figure 1. SEM images of SCT-PLGA-20 COOH MS (a), SCT-PLGA-40 COOH MS (b), SCT-PLGA-60 COOH MS (c), SCT-PLGA-20 CH₃ MS (d), SCT-PLGA-40 CH₃ MS (e) and SCT-PLGA-60 CH₃ MS (f) observed

图 1. SCT-PLGA-20 COOH MS (a), SCT-PLGA-40 COOH MS (b), SCT-PLGA-60 COOH MS (c), SCT-PLGA-20 CH₃ MS (d), SCT-PLGA-40 CH₃ MS (e)和 SCT-PLGA-60 CH₃ MS (f)的扫描电镜照片

末端微球突释量高于-CH₃末端微球。这是由于突释药物主要来自微球表面 SCT 的解吸附和孔壁上 SCT 的溶解，-COOH 末端微球的蛋白吸附率高于-CH₃末端微球，故突释量较大。-COOH 末端微球中，释放

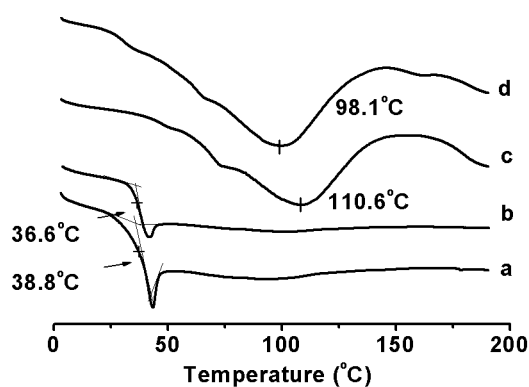


Figure 2. DSC thermograms of blank-PLGA-20 COOH MS (a), SCT-PLGA-20 COOH MS (b), SCT (c), and the mixture of PLGA and SCT (d)

图 2. blank-PLGA-20 COOH S (a), SCT-PLGA-20 COOH MS (b), SCT (c), 及 PLGA 和 SCT 的混合物(d)的 DSC 图谱

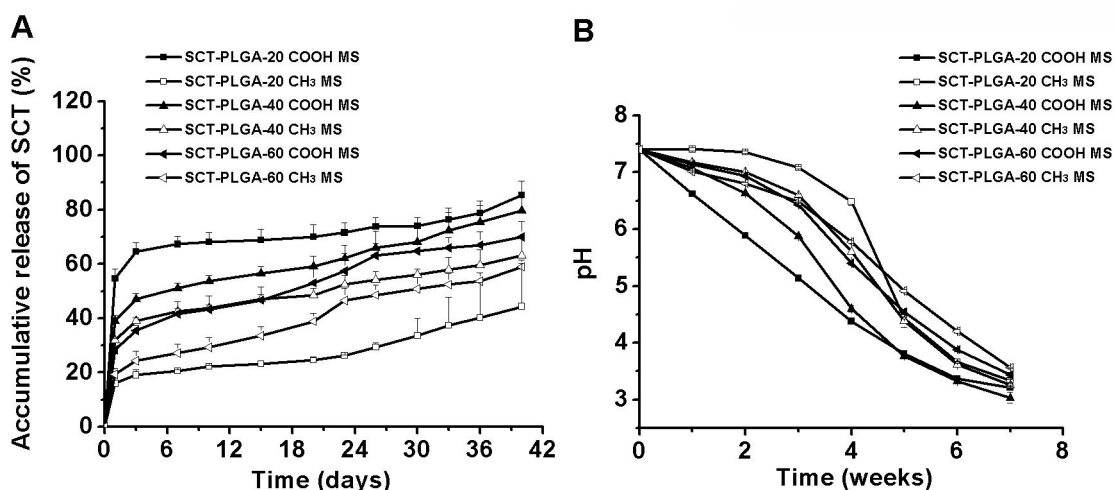


Figure 3. (A) *In vitro* drug release profiles of SCT from different SCT-PLGA MS in PBS (pH 7.4) containing 0.06% (w/v) NaN_3 at 37°C ($n = 3$); (B) pH of different SCT-PLGA MS as function of the degradation time ($n = 3$)

图 3. (A) PBS 缓冲液(pH 7.4, 含 0.06% (w/v) NaN_3), 37°C 条件下, 不同 SCT-PLGA MS 中 SCT 的体外释放曲线($n = 3$); (B) 不同时间各种 SCT-PLGA MS 溶液的 pH 值($n = 3$)

速率随分子量的增大而减小, 这是由于以下两个原因: 低分子量 PLGA 黏度低, 分子间作用力较弱, 药物可较快从聚合物基质中扩散[7]; 低分子量 PLGA 固化较快, 形成较多孔隙, 高孔隙度使药物扩散速率增大。- CH_3 末端微球中, SCT-PLGA-20 CH_3 MS 和 SCT-PLGA-60 CH_3 MS 释放较少, 一方面由于吸附蛋白较少, 另一方面可能是粒径分布较宽, 大粒径微球较多, 药物通过微球扩散的途径较长, 导致累积释放百分率较低[8]。释放 7 d 后 SCT 主要从孔隙中扩散, 释放速率降低; 20 d 后释放速率增加, 这是由于 PLGA 逐步降解, 形成孔隙, 且降解生成的单体易溶于介质中, 导致微球的快速溶蚀, SCT 释放增多[9]。40 d 时, SCT-PLGA-20 COOH MS、SCT-PLGA-20 CH_3 MS、SCT-PLGA-40 COOH MS、SCT-PLGA-40 CH_3 MS、SCT-PLGA-60 COOH MS 和 SCT-PLGA-60 CH_3 MS 的累积释放百分比分别为 85.4%、44.3%、79.6%、63.0%、70.1% 和 59.0%, 表明本研究制备的 SCT-PLGA MS 具有良好的缓释效果, 其中-COOH 末端微球

较-CH₃末端微球释放更完全，SCT-PLGA-20 COOH MS 释放较理想。

3.3. SCT-PLGA MS 的体外降解

PLGA 微球的体外降解对 SCT 的体外释放有重要影响，体外降解越快释药速率越大，释药越多。PLGA 降解产物为酸性较强的 LA 和 GA。图 3(B)为随降解时间延长不同分子量和不同末端基团的 SCT-PLGA MS 溶液 pH 的变化曲线。第 3 周时，SCT-PLGA-20 COOH MS、SCT-PLGA-20 CH₃ MS、SCT-PLGA-40 COOH MS、SCT-PLGA-40 CH₃ MS、SCT-PLGA-60 COOH MS 和 SCT-PLGA-60 CH₃ MS 溶液的 pH 值分别降至 5.14、7.08、5.87、6.59、6.42 和 6.48，表明 SCT-PLGA-20 COOH MS 的降解速率最快。降解初期，聚合物发生水合作用，水性介质首先渗透到 PLGA 内部，使聚合物结构松散[10] [11]。-COOH 末端微球亲水性强，摄取水分多，故 PLGA 骨架降解较快，而-CH₃末端微球亲水性弱，摄取水分少，PLGA 骨架降解缓慢[12]。3 周后，各组微球 pH 下降速率增大，这是由于聚合物开始水解，PLGA 分子量逐渐减小，机械强度下降。随后 PLGA 的链状结构被破坏，更多的介质渗透进入微球，PLGA 降解为水溶性单体，暴露更多羧基，导致 pH 值下降。如内部的降解产物未及时扩散到外部环境中，会引起微球内部 pH 局部降低，引发“自催化效应” [13]。第 7 周时，各组 pH 值分别为 3.22、3.33、3.04、3.26、3.43 和 3.57，较接近，表明 PLGA MS 已接近完全降解。

4. 结论

复乳法合成 SCT-PLGA MS，平均粒径大于 120 μm，形态圆整；SCT-PLGA-20 COOH MS 虽突释显著，但累积释放量较高，体外降解迅速，有望用于治疗废用性骨质疏松症。

致 谢

感谢指导过和帮助过本研究的老师和师长。

参考文献 (References)

- [1] Glowka, E., Sapin-Minet, A., Leroy, P., *et al.* (2010) Preparation and *in Vitro-in Vivo* Evaluation of Salmon Calcitonin-Loaded Polymeric Nanoparticles. *Journal of Microencapsulation*, **27**, 25-36. <https://doi.org/10.3109/02652040902751125>
- [2] Zhang, Z., Kuijer, R., Bulstra, S.K., *et al.* (2006) The *in Vivo* and *in Vitro* Degradation Behavior of Poly(trimethylene carbonate). *Biomaterials*, **27**, 1741-1748. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.09.017>
- [3] Roy, A., Jhunjhunwala, S., Bayer, E., *et al.* (2016) Porous Calcium Phosphate-Poly (Lactic-Co-Glycolic) Acid Composite Bone Cement, a Viabe Tunable Drug Delivery System. *Materials Science and Engineering C*, **59**, 92-101. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.09.081>
- [4] Cai, C., Mao, S., Germershaus, O., *et al.* (2009) Influence of Morphology and Drug Distribution on the Release Process of FITC-Dextran-Loaded Microspheres Prepared with Different Types of PLGA. *Journal of Microencapsulation*, **26**, 334-345. <https://doi.org/10.1080/02652040802354707>
- [5] Tzeng, C.W., Yen, F.L., Wu, T.H., *et al.* (2011) Enhancement of Dissolution and Antioxidant Activity of Kaempferol Using a Nanoparticle Engineering Process. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **59**, 5073-5080. <https://doi.org/10.1021/jf200354y>
- [6] Cheng, W.P., Thompson, C., Ryan, S.M., *et al.* (2010) *In Vitro* and *in Vivo* Characterisation of a Novel Peptide Delivery System, Amphiphilic Polyelectrolyte-Salmon Calcitonin Nanocomplexes. *Journal of Controlled Release*, **147**, 289-297. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.07.128>
- [7] Liu, Q., Zhang, H., Zhou, G., *et al.* (2010) *In Vitro* and *in Vivo* Study of Thymosin Alpha Biodegradable *in Situ* Forming Poly(lactide-co-glycolide) Implants. *International Journal of Pharmaceutics*, **397**, 122-129. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.07.015>
- [8] Diaz, R.V., Llabrés, M. and Evora, C. (1999) One-Month Sustained Release Microspheres of I-125-Bovine Calcitonin-*In Vitro-in Vivo* Studies. *Journal of Controlled Release*, **59**, 55-62. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(98\)00179-5](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(98)00179-5)

-
- [9] Giovagnoli, S., Blasi, P., Ricci, M., *et al.* (2004) Biodegradable Microspheres as Carriers for Native Superoxide Dismutase and Catalase Delivery. *AAPS PharmSciTech*, **5**, e51. <https://doi.org/10.1208/pt050451>
- [10] Ghalanbor, Z., Körber, M. and Bodmeier, R. (2013) Interdependency of Protein-Release Completeness and Polymer Degradation in PLGA-Based Implants. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **85**, 624-630. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.03.031>
- [11] Selmin, F., Blasi, P., and De Luca, P.P. (2012) Accelerated Polymer Biodegradation of Risperidone Poly (D,L-lactide-co-glycolide) Microspheres. *AAPS PharmSciTech*, **13**, 1465-1472. <https://doi.org/10.1208/s12249-012-9874-4>
- [12] Samadi, N., Abbadessa, A., Di Stefano, A., *et al.* (2013) The Effect of Lauryl Capping Group on Protein Release and Degradation of Poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) Particles. *Journal of Controlled Release*, **172**, 436-443. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.05.034>
- [13] Sawamura, T., Mizutani, Y., Okuyama, M., *et al.* (2014) Setting Time and Formability of Calcium Phosphate Cements Prepared Using Modified Dicalcium Phosphate Anhydrous Powders. *Journal of Materials Science Materials in Medicine*, **25**, 1631-1636. <https://doi.org/10.1007/s10856-014-5209-1>

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: hjbm@hanspub.org