

This article was downloaded by:

On: 27 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

Modélisation de la Synthèse de l'Hydroxyapatite Elaborée à Partir du Carbonate de Calcium et de l'Acide Phosphorique

O. Britel^a; M. Hamad^b; B. Sallek^b; H. Chaair^c; K. Digua^c; H. Oudadess^d

^a Laboratoire de Chimie Physique Générale, Faculté des Sciences, Rabat ^b Laboratoire des Matériaux, Faculté des Sciences, Kenitra ^c Laboratoire de Génie des Procédés, Faculté des Sciences et Techniques Mohammadia, Morocco ^d Laboratoire des Sciences des Matériaux, Université Rennes, France

To cite this Article Britel, O. , Hamad, M. , Sallek, B. , Chaair, H. , Digua, K. and Oudadess, H.(2006) 'Modélisation de la Synthèse de l'Hydroxyapatite Elaborée à Partir du Carbonate de Calcium et de l'Acide Phosphorique', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 181: 2, 325 — 336

To link to this Article: DOI: 10.1080/104265090970386

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/104265090970386>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

Modélisation de la Synthèse de l'Hydroxyapatite Elaborée à partir du Carbonate de Calcium et de l'Acide Phosphorique

O. Britel

M. Hamad

Laboratoire de Chimie Physique Générale, Faculté des Sciences Rabat

B. Sallek

Laboratoire des Matériaux, Faculté des Sciences Kenitra

H. Chaair

K. Digua

Laboratoire de Génie des Procédés, Faculté des Sciences et Techniques
Mohammadia, Morocco

H. Oudadess

Laboratoire des Sciences des Matériaux, Université Rennes France

L'élaboration de l'hydroxyapatite phosphocalcique par précipitation à partir d'une solution de carbonate de calcium et une solution d'acide phosphorique est conditionnée par plusieurs facteurs à savoir le pH du milieu réactionnel, le rapport molaire Ca/P des réactifs, la durée de la réaction et la concentration initiale en calcium. Les propriétés physico-chimiques de l'hydroxyapatite ainsi préparée peuvent être modifiées si ces facteurs ne sont pas bien définis.

Dans le but de maîtriser ces facteurs et leur influence sur la synthèse de l'hydroxyapatite phosphocalcique, nous avons modélisé selon une stratégie méthodologique la préparation de ce produit en définissant un plan d'expériences. Le modèle mathématique ainsi établi, en employant un plan composite centré, décrit la variation de la réponse mesurée du rapport molaire Ca/P du solide formé en fonction du PH du milieu réactionnel, du rapport molaire Ca/P des réactifs, de la concentration initiale en calcium et de la durée de la réaction. L'exploitation de ce modèle nous a permis d'optimiser les conditions expérimentales.

Le produit ainsi obtenu est caractérisé par analyse chimique, diffraction des rayons X (DRX) et spectrométrie infrarouge (IR).

Received January 5, 2004; accepted February 8, 2005.

Address correspondence to H. Chaair, Laboratoire de Genie des Procedes, Faculté des Sciences et Techniques Mohammadia, B.P. 146, Mohammadia, 20650, Morocco. E-mail: hchaair@yahoo.fr

The elaboration of the phosphocalcic hydroxyapatite by precipitation from a calcium carbonate solution and a phosphoric acid solution was conditioned by many factors such as the pH of reactional medium, the Ca / P molar ratio of the reagents, reaction time, and the initial concentration of calcium. The physicochemical properties of this hydroxyapatite thus prepared will be modified if these factors not have been chosen.

In order to control these factors and thier effect on the synthesis of the phosphocalcic hydroxyaptite, we modeled the preparation of this product following a methodological strategy defining a plan of experiments. The mathematical model established, using a centered composite design, describes the change of the measured response of Ca / P molar ratio of the solid according to the pH of reactional medium, the Ca / P molar ratio of the reagents, and the initial concentration of calcium and the reaction time. The experimentals conditions have been optimized by this model.

The product obtained is characterized by chemical analysis, X-ray diffraction (XR), and infrared Spectrometry (IR).

Mots clés Hydroxyapatite; modélisation; optimisation; plan d'expériences

INTRODUCTION

L'hydroxyapatite phosphocalcique a pour formule chimique $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Elle appartient à la famille des apatites qui cristallisent généralement dans le système hexagonal de groupe d'espace $\text{P6}_3/\text{m}$.¹

Ce phosphate de calcium présente à la fois un intérêt médical² et non médical³ car il possède une analogie chimique et une similitude cristallographique avec la partie minérale des tissus calcifiés (os, émail, dentine). Ceci lui confère la propriété d'être le meilleur substitut osseux et dentaire.⁴

L'intérêt croissant de ce matériau pour son application, nécessite une parfaite maîtrise de la méthode de synthèse,^{5,6} afin de préparer une hydroxyapatite possédant des propriétés et des caractéristiques physico-chimiques reproductibles et ceci à partir de produits locaux disponible à des prix compétitifs, à savoir: le carbonate de calcium et l'acide phosphorique.

En conséquence, il est nécessaire d'étudier la variation des paramètres influençant la synthèse, tel que le pH du milieu, la concentration initiale en calcium ($[\text{Ca}^{2+}]$), la durée de la réaction (D) et le rapport molaire Ca/P des réactifs ($(\text{Ca/P})_{\text{réactifs}}$), en tenant compte de leur interaction, sur la composition chimique du solide préparé.

Dans ce travail, d'une part, nous présenterons le mode opératoire qui décrit la synthèse par voie humide d'une hydroxyapatite phosphocalcique à partir du carbonate de calcium et de l'acide phosphorique et d'autre part, nous exposerons l'analyse statistique des résultats

obtenus à partir d'un plan composite centré.^{7,8} Les résultats de cette analyse nous ont permis d'établir un modèle mathématique et de déterminer les conditions expérimentales optimales.

L'étude des plans d'expériences, les calculs matriciels, ainsi que les calculs statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel JMP.⁹

PARTIE EXPERIMENTALE

Nous avons utilisé une méthode expérimentale permettant l'obtention d'une hydroxyapatite stœchiométrique et exempte de toute phase étrangère telle que la chaux ou le phosphate tricalcique¹⁰ ou bien l'obtention d'un phosphate de calcium de rapport Ca/P inférieur à 1.667.

La première étape consiste à préparer les solutions suivantes:

- La solution de phosphate:
La solution de phosphate est préparée à partir de l'acide phosphorique et de l'ammoniaque.
- La solution de calcium:
La solution de calcium est préparée à partir du carbonate de calcium et de l'acide nitrique.

La seconde étape consiste à placer la solution de calcium dans un réacteur de 2 litres et à l'ajuster à pH avec de l'ammoniaque. Celle-ci est portée à l'ébullition. A l'aide d'une pompe péristaltique la solution de phosphate ajustée à pH 10 est versée goutte à goutte sur la solution de calcium pendant une heure et demi. Le milieu réactionnel est maintenu à pH constant par ajout d'ammoniaque au moyen d'une pompe doseuse commandée par un pH-stat relié à une électrode combinée de mesure du pH, plongée dans le milieu réactionnel et préalablement étalonnée à la température de la synthèse. Après une durée de maturation sous agitation et à pH constant, le produit formé est filtré, lavé avec de l'eau chaude puis calciné à 900°C à l'air pendant une nuit. Le phosphore et le calcium présents dans les solides ainsi préparés ont été déterminés par analyse chimique.^{11,12}

ANALYSE STATISTIQUE DE LA SYNTHÈSE DE L'HYDROXYAPATITE

L'analyse statistique est fréquemment utilisée dans le domaine de l'agriculture, de la biologie et de la chimie.¹³ Son objectif est d'établir un modèle mathématique entre la réponse mesurée et un nombre de variables qui l'influencent. Dans notre cas nous nous proposons d'établir

un modèle mathématique entre la réponse rapport molaire Ca/P du solide lavé et calciné à 900°C et les facteurs influençant la précipitation à savoir. le pH, le rapport molaire Ca/P des réactifs, la concentration initiale en ions calcium et la durée de la réaction, en tenant compte de leurs interactions par la construction d'un plan composite centré avec l'isovariance par rotation («swivel») et la précision uniforme (la variance du centre du domaine est pratiquement égale à la variance en tout point situé à l'intérieur d'une sphère de rayon ρ , qui est la plus grande distance du point central). Cette matrice présente de nombreux avantages, particulièrement une forte résolution et un nombre minimum d'essais.^{8,14} Pour quatre facteurs, la réalisation d'un plan factoriel complet à 5 niveaux nécessite $5^4 = 625$ expériences, tandis que le plan composite centré ne nécessite que 31 expériences.¹⁵ En effet, la réalisation de ce dernier dépend du nombre de variables explicatives à étudier.

Le Tableau I rassemble les 31 essais qui constituent un plan composite centré avec l'isovariance par rotation et la précision uniforme. Les 16 premiers essais (N_F) constituent un plan complet 2^4 qui représente le plan de base du plan composite centré. Les valeurs codées $X_j = \pm 1$ sont obtenues par l'équation suivante:

$$X_j = (x_j - \bar{x}_j) / \Delta x. \quad (1)$$

Les valeurs des variables X_j codées sont regroupées dans le Tableau II.

A ce plan de base on ajoute 7 essais au centre et 8 essais complémentaires sur chaque axe des facteurs par des points situés à une distance $\pm\alpha$ du centre du domaine (points en étoile) déterminé par la résolution de l'équation⁸:

$$\alpha = N_F^{1/4}, \quad (2)$$

ce qui donne:

$$\alpha = 2. \quad (3)$$

Les 31 valeurs de X_j^2 présentent une somme différente de zéro et une valeur moyenne de $24/31 = 0.7742$; par conséquent les variables X_j^2 sont remplacées par des variables centrées U_j^2 tel que $U_j^2 = X_j^2 - 0.7742$. L'équation du modèle théorique s'écrit donc:

$$\hat{y} = b_0 + \sum_{j=1}^4 b_j X_j + \sum_{j=1}^4 \sum_{j'=1, j' \neq j}^4 b_{jj'} X_j X_{j'} + \sum_{j=1}^4 b_{jj} X_j^2. \quad (4)$$

Ce modèle comprend 15 termes:

TABLEAU I Matrice D'Expériences du Plan Composite Centré et Résultats D'Analyse

Ordre		Valeurs des variables codées				(Ca/P) _{exp} Y _{exp}	(Ca/P) _{cal} ŷ _{cal}	Résidus e _i 10 ⁻³
Logique	Hasard	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄			
01	30	-1	-1	-1	-1	1.643	1.659	-16
02	22	1	-1	-1	-1	1.710	1.699	11
03	21	-1	1	-1	-1	1.662	1.686	-24
04	26	1	1	-1	-1	1.695	1.688	07
05	01	-1	-1	1	-1	1.600	1.618	-18
06	05	1	-1	1	-1	1.710	1.712	-02
07	29	-1	1	1	-1	1.620	1.620	20
08	04	1	1	1	-1	1.624	1.645	21
09	27	-1	-1	-1	1	1.656	1.644	12
10	25	1	-1	-1	1	1.700	1.721	-20
11	20	-1	1	-1	1	1.670	1.670	00
12	13	1	1	-1	1	1.706	1.697	09
13	10	-1	-1	1	1	1.652	1.660	-08
14	08	1	-1	1	1	1.795	1.780	15
15	18	-1	1	1	1	1.610	1.630	-20
16	23	1	1	1	1	1.701	1.699	02
17	24	-2	0	0	0	1.630	1.614	16
18	31	2	0	0	0	1.731	1.736	-05
19	12	0	-2	0	0	1.699	1.696	03
20	03	0	2	0	0	1.622	1.654	08
21	06	0	0	-2	0	1.689	1.689	00
22	28	0	0	2	0	1.672	1.661	11
23	15	0	0	0	-2	1.660	1.649	11
24	19	0	0	0	2	1.701	1.701	00
25	07	0	0	0	0	1.684	1.683	01
26	11	0	0	0	0	1.685	1.683	02
27	16	0	0	0	0	1.680	1.683	-03
28	17	0	0	0	0	1.684	1.683	01
29	09	0	0	0	0	1.685	1.683	02
30	14	0	0	0	0	1.680	1.683	-03
31	02	0	0	0	0	1.680	1.683	-03

- Terme constant = 1,
- Termes linéaires = 4,
- Termes carrés = 4,
- Termes rectangles = 6.

La méthode des moindres carrés permet de déterminer les coefficients b_u du modèle:

$$b_u = \frac{Y_u}{\sum_{i=1}^n X_{iu}^2} \quad \text{où} \quad Y_u = \sum_{i=1}^n X_{iu}^2 Y_i \quad (5)$$

TABLEAU II **Domaine Expérimental Pour L'Etude de L'Influence des Facteurs sur le Rapport Molaire Ca/P du Solide Lavé et Calciné à 900°C**

Variables naturelles(x_i)	Variables codées X_1, X_2, X_3, X_4^a				
	-2	-1	0	1	2
$x_1 = \text{pH}$	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0
$x_2 = (\text{Ca/P})_{\text{réactifs}}$	1.617	1.637	1.667	1.697	1.717
$x_3 = [\text{Ca}^{2+}]/\text{mol.l}^{-1}$	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
$x_4 = \text{D/h}$	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0

^a $X_1 = (x_1 - 8)/0.5$; $X_2 = (x_2 - 1.667)/0.03$; $X_3 = (x_3 - 1.5)/0.5$ et $X_4 = (x_4 - 3)/0.5$.

X_{iu} et y_i sont les valeurs de X_u et y pour la $i^{\text{ème}}$ expérience, Y_u est nommée «contrast».

RESULTATS

L'ensemble des conditions opératoires et les résultats analytiques (dosages chimiques) des rapports molaires Ca/P des produits lavés et calcinés à 900°C sont regroupés dans le tableau I. Les 15 termes des modèles sont calculés par la méthode des moindres carré (Tableau III).

L'équation du modèle s'écrit donc en terme réel:

$$\begin{aligned} \left(\frac{\hat{\text{Ca}}}{\text{P}}\right) \times 10^3 &= 1683 + 30 X_1 + \dots + 12.8 X_4, \\ &- 12.5 X_{12} + \dots + 11.4 X_{34}, \\ &- 1.9 X_{11} + \dots - 1.9 X_{44}. \end{aligned} \tag{6}$$

A partir de cette équation, il est possible de calculer les valeurs estimées (\hat{y}_i) et les résidus correspondants $e_i = y_i - \hat{y}_i$ (Tableau I).

L'estimation de la variance de l'erreur expérimentable (s_r^2) est obtenue en divisant la somme des carrées $\sum e_i^2$ du résidu par le nombre du degré de liberté ν (nombre de degré de liberté = nombre d'expériences – nombre de coefficients de modèles):

$$s_r^2 = (0.00388630)/16 = 2.43 \times 10^{-4} \text{ (Tableau IV).} \tag{7}$$

La signification des effets est estimée par comparaison de la valeur de Snedecor estimée expérimentalement (F_{exp}) à la valeur de Snedecor

TABLEAU III Estimation des Coefficients du Modèle Associé au Rapport Molaire Ca/P du Solide Lavé et Calciné Avec la Détermination de Leur Signification par Rapport à la Dispersion Expérimentale

	Coefficient (b_u)	Degrés de liberté (ν_u)	Somme des carrés (SC_{bu})	Valeur de F_{exp}	Signification
b_0	1.6825714	—	—	—	—
b_1	0.0304167	1	0.02220417	91.4152	***
b_2	-0.0105000	1	0.00264600	10.8937	**
b_3	-0.0068330	1	0.00112067	04.6138	*
b_4	0.0128333	1	0.00395267	16.2732	***
b_{12}	-0.0125000	1	0.00250000	10.2926	**
b_{13}	0.0105000	1	0.00176400	07.2624	*
b_{14}	0.0062500	1	0.00062500	02.5731	NS
b_{23}	-0.0141250	1	0.00319225	13.1426	**
b_{24}	-0.0033750	1	0.00018225	00.7503	NS
b_{34}	0.0113750	1	0.00207025	08.5233	**
b_{11}	-0.0019140	1	0.00010472	00.4312	NS
b_{22}	-0.0019140	1	0.00010472	00.4312	NS
b_{33}	-0.0019140	1	0.00010472	00.4312	NS
b_{44}	-0.0019140	1	0.00010472	00.4312	NS

***Significatif à un niveau de 0.1% ($F_{0.001}(1, 16) = 16.12$).

**Significatif à un niveau de 1% ($F_{0.01}(1, 16) = 8.53$).

*Significatif à un niveau de 5% ($F_{0.05}(1, 16) = 4.49$), NS: non significatif.

critique ($F_{0.05}(1, 16) = 4.49$)¹⁶ à $\nu_1 = 1$ et $\nu_2 = 16$ degrés de liberté, pour une probabilité de 95%.

Le facteur de Snedecor expérimental est obtenu en divisant le carré moyen (CM_u) par la variance de l'erreur expérimentale (s_r^2):

$$F_{exp} = CM_u / s_r^2. \quad (8)$$

TABLEAU IV Analyse de la Variance de Régression Pour le Modèle Associé au Rapport molaire Ca/P du Solide Lavé et Calciné à l'air à 900°C

Source de variation	Somme des carrés	Degrés de liberté	Carré moyen	F_{exp}^a	S^b
régression	0.04057480	14	0.002898	11.9320	^c
résidu	0.00388630	16	0.000243	—	—
total	0.04446110	30	—	—	—

F_{exp}^a : facteur de Snedecor expérimental.

S^b : test de signification.

^cSignificatif à un niveau de 0.1% ($(F_{0.001}(14, 16) \approx 5.41)$).¹⁶

L'estimation du carré moyen individuel (CM_u) est obtenue en divisant la somme des carrés de chaque coefficient (SS_u) par son degré de liberté ($\nu_u = 1$):

$$CM_u = SS_u / \nu_u \quad (9)$$

L'estimation de la somme des carrés des coefficients (SS_u) est obtenue en multipliant le carré de coefficient (b_u) par la somme des carrés des valeurs de X_u :

$$SS_u = b_u^2 \sum X_{iu}^2. \quad (10)$$

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau III.

L'analyse des résultats de ce tableau montre que le pH, le rapport molaire Ca/P des réactifs, la concentration initiale en calcium, la durée de la réaction et les interactions, pH - (Ca/P)_{réactifs}, pH - [Ca²⁺], (Ca²⁺) - (Ca/P)_{réactifs} et [Ca²⁺] - D sont des variables significatives.

Par conséquent, pour un seuil de signification de 95% l'équation du modèle mathématique s'écrit:

$$\begin{aligned} \left(\frac{\hat{Ca}}{P} \right) \times 10^3 = & 1683 + 30 X_1 - 10.5 X_2 - 6.8 X_3 + 12.8 X_4 \\ & (\pm 3) \quad (\pm 3) \quad (\pm 3) \quad (\pm 3) \\ & - 12.5 X_{12} + 10.5 X_{13} - 14.1 X_{23} + 11.4 X_{34} \\ & (\pm 4) \quad (\pm 4) \quad (\pm 4) \quad (\pm 4). \end{aligned} \quad (11)$$

Les valeurs qui se trouvent entre parenthèse et en dessous de chaque coefficient du modèle représentent les déviations standards S_{bu} , tel que S_{bu}^2 est la variance des coefficients estimée b_u et elle est calculée en appliquant la formule:

$$S_{bu}^2 = S_r^2 / \sum X_{iu}^2. \quad (12)$$

DISCUSSION

La représentation géométrique de cette réponse dans le diagramme x_4 (durée de la réaction) et x_2 (rapport Ca/P des réactifs), pour des valeurs de pH (7.75) et de concentration en ions calcium ($x_3 = 1.25$ M) est indiquée sur la Figure 1. On constate que quand le rapport Ca/P des réactifs et la durée de la réaction augmentent simultanément ou bien quand la durée de la réaction augmente et la rapport Ca/P des réactifs reste inchangé ou inversement, le rapport Ca/P du précipité augmente

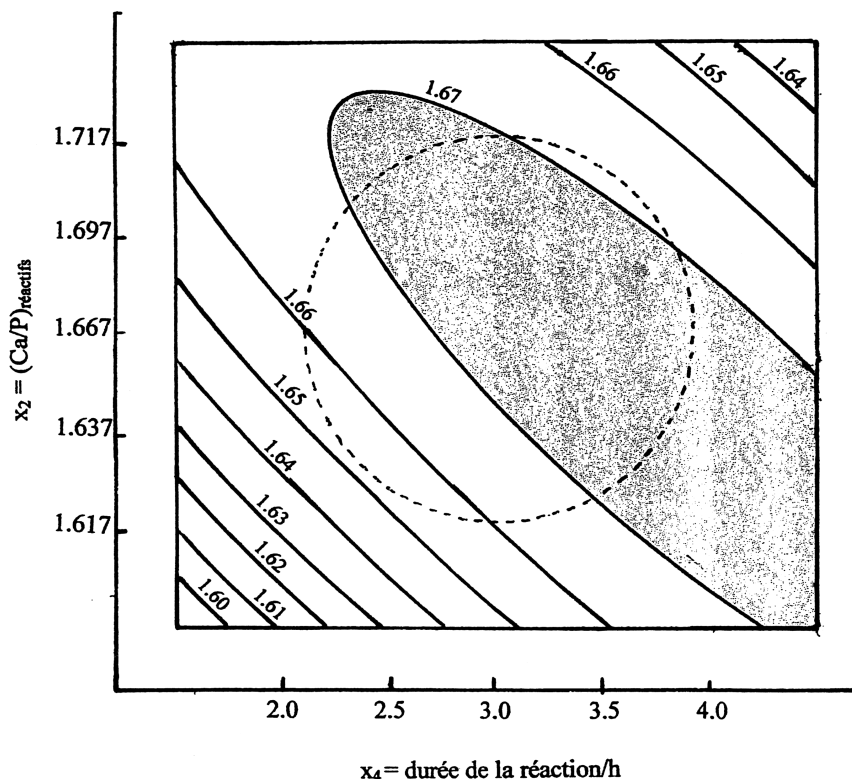


FIGURE 1 Courbe d'isoréponse du rapport molaire Ca/P du solide lavé et calciné à 900°C (Eq. (6) $x_1 = \text{pH} = 7.75$; $x_2 = (\text{Ca/P})_{\text{réactifs}} = 1.667$. le cercle en pointillé représente le domaine expérimental.

jusqu'à la valeur théorique de l'hydroxyapatite égale à 1.67 et reste inchangé (domaine gris).

L'étude de l'équation (11) montre que si $X_1 = -0.5$ ($\text{pH} = 7.75$), $X_2 = 0$ ($(\text{Ca/P})_{\text{réactifs}} = 1.667$), $X_3 = -0.5$ ($[\text{Ca}^{2+}] = 1.25 \text{ mol l}^{-1}$) et $X_4 = -1$ ($D = 2 \text{ heures } 30 \text{ minutes}$) alors $(\text{Ca/P}) = 1.665$. Cette valeur correspond au rapport molaire Ca/P de l'hydroxyapatite phosphocalcique stœchiométrique.

La vérification expérimentale en ce point a été réalisée et le produit obtenu, lavé et calciné à 900°C a été analysé par diffraction des rayons X et spectroscopie IR. L'analyse des diagrammes (Figure 2) montre que le produit est une hydroxyapatite stœchiométrique de rapport $\text{Ca/P} = 1.67^{17}$.

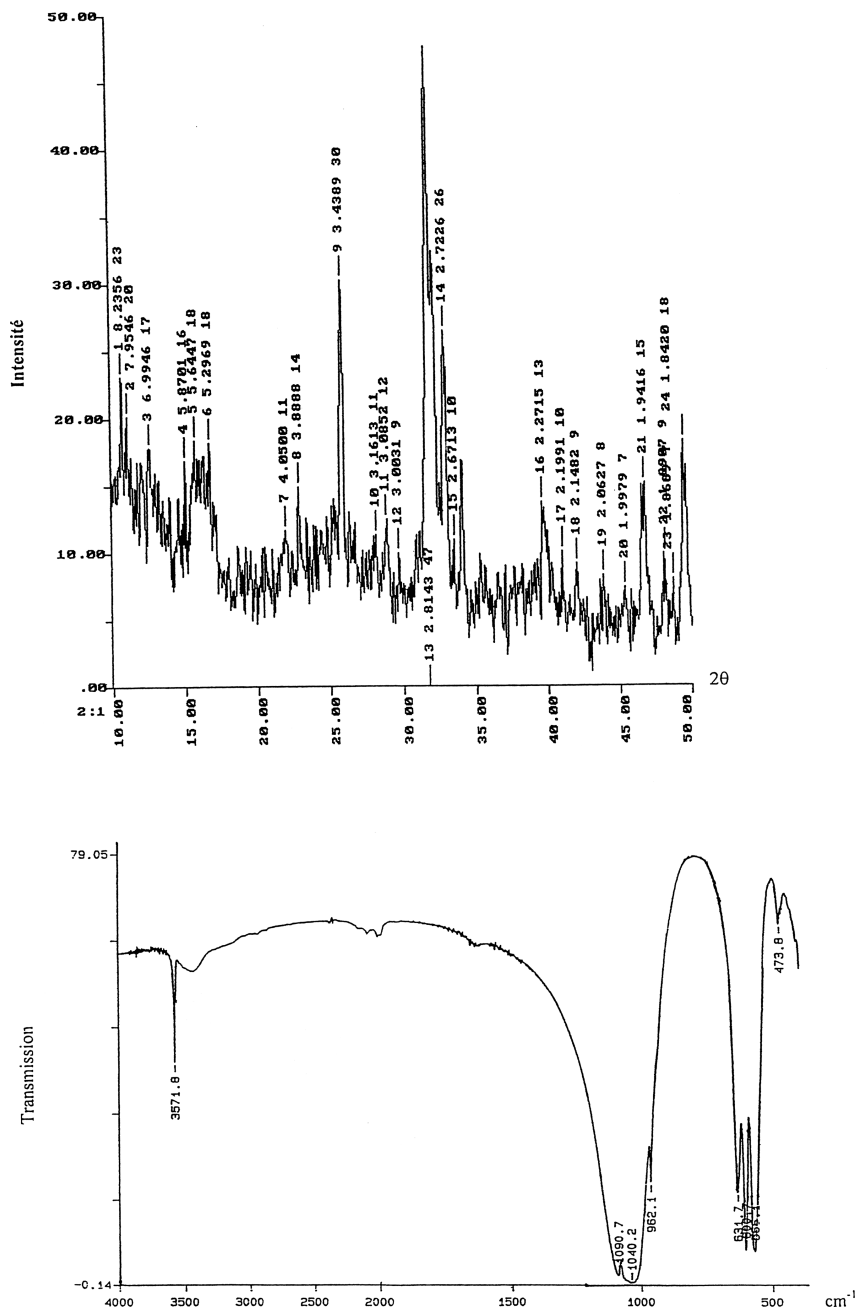


FIGURE 2 Diagramme de Diffraction des Rayons X et Spectre d’Absorption IR du Solide Lavé et Calciné à 900°C à L’air, Obtenu dans les Conditions Optimales.

NOMENCLATURE

b_u	coefficient du model polynomial
e_i	résidu de la $i^{\text{ème}}$ expérience: $e_i = y_i - \hat{y}_i$.
k	facteurs: pH, $(\text{Ca/P})_{\text{réactifs}}$, $[\text{Ca}^{2+}]$, et durée de la réaction (D)
$S_{b_u}^2$	variance estimée du coefficient b_u
s_r^2	variance du résidu: $s_r^2 = \Sigma_i e_i^2 / \nu$
U_k^2	transformé de la variable X^2 pour l'élément k
x_k	variable naturelle x pour l'élément k , et \bar{x}_k sa moyenne
X_k	variable codée X pour l'élément k
y_i	réponse pour la $i^{\text{ème}}$ expérience
\hat{y}_i	réponse estimée pour la $i^{\text{ème}}$ expérience
$(\text{Ca/P})_{\text{Ic}}$	rapport molaire Ca/P du solide lavé et calciné à 900° C
α	distance du centre du domaine expérimental
Δx	pas de variatino de x à \bar{x}
ν	degré de liberté = nombre d'expériences—nombre de coefficients de modèles
CM_u	carré moyen du coefficient b_u
SS_u	somme des carrés du coefficient b_u

BIBLIOGRAPHIE

- [1] G. Montel, *Bul. Soc. Fr. Mineral. Cristallogr.*, **94**, 300 (1971).
- [2] J. Wilson, L. Hench, and D. Greenspan (Eds), *Bioceramics*. 8. (Pergamon Elsevier, (1994).
- [3] K. Yamashita and T. Kanazawa, *Inorganic Phosphate Materials*, ed. Kanazawa, Kodansha et Elsevier (1989).
- [4] W. Suchanek and M. Yashimura, *J. Mater. Res.*, **13**, 94 (1998).
- [5] H. Chaair, J. C. Heughebeart, and M. Heughebeart, *J. Mater. Chem.*, **5**, 895 (1995).
- [6] J. Gomez-Morales, J. Torrent-Burgues, T. Boix, J. Fraile, and R. Rodrigues-Clementé, *Cryst. Res. Technol.*, **36**, 15 (2001).
- [7] G. E. P. Box, K. B. Wilson, and J. R., *Stat. Soc. B*, **13**, 67 (1951).
- [8] G. Sado and M. C. Sado, *Les plans d'expériences. De l'expérimentation à l'assurance qualité*, AFNOR, Paris (1991).
- [9] SAS Institut, *JMP Version 3.2, Introduction Guide, User's Guide and statistics and graphics Guide*, USA (1995).
- [10] O. Britel, M. Hamad, H. Chaair, S. Belouafa, k. Digua, and B. Sallek, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **179**, 1857 (2004).
- [11] A. Gree and V. R. Deitz, *Anal. Chem.*, **25**, 1320 (1954).
- [12] M. Pinta, *Spectroscopie D'Absorption Atomique*, Tome II, (Masson, Paris, 1972).
- [13] G. E. P. Box, W. G. Hunter, and J. S. Hunter, (Eds.), *Statistics for Experimenters, An Introduction to Design, Data Analysis, and Model Building* (Wileys, New York, 1978).

- [14] J. Goupy, Plans d'expériences, Techniques de l'ingénieur, Traité Analyse Chimique et caractérisation (Dunod, Paris, 1992).
- [15] J. Goupy, Plans D'expériences Pour Surfaces de Réponse (Dunod, Paris, 1999).
- [16] G. E. P. Box and N. R. Draper, (Eds.), Empirical Model-Building and Response Surfaces (Wiley, New York, 1987).
- [17] ASTM, Powder diffraction file, n° 9-432 hydroxyapatite $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ASTM, Philadelphia, PA.