

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>

Utilisation des Plans d'Expériences Pour la Modélisation de l'Élaboration d'un Phosphate de Calcium de Propriétés Antiseptiques à Usage Biomédical

S. Belouafa^a; H. Chaair^a; K. Digua^a; H. Oudadesse^b; B. Sallek^c; H. Mountacer^d

^a Laboratoire de Génie des Procédés, Facultés des Sciences et Techniques, Mohammedia ^b Laboratoire de Cristalochimie et Biomatériaux, Université Rennes 1, France ^c Laboratoire de Physico-Chimie des Matériaux, Faculté des Sciences, Kénitra ^d Laboratoire de Chimie Ecologique, Faculté des Sciences et Techniques, Settat

To cite this Article Belouafa, S. , Chaair, H. , Digua, K. , Oudadesse, H. , Sallek, B. and Mountacer, H.(2006) 'Utilisation des Plans d'Expériences Pour la Modélisation de l'Élaboration d'un Phosphate de Calcium de Propriétés Antiseptiques à Usage Biomédical', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 181: 2, 337 — 349

To link to this Article: DOI: 10.1080/104265090970395

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/104265090970395>

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.

Utilisation des Plans d'Expériences Pour la Modélisation de l'Élaboration d'un Phosphate de Calcium de Propriétés Antiseptiques à Usage Biomédical

S. Belouafa

H. Chaair

K. Digua

Laboratoire de Génie des Procédés, Facultés des Sciences et Techniques
Mohammedia

H. Oudadesse

Laboratoire de Cristalchimie et Biomatériaux, Université Rennes 1
France

B. Sallek

Laboratoire de Physico-Chimie des Matériaux, Faculté des Sciences
Kénitra

H. Mountacer

Laboratoire de Chimie Ecologique, Faculté des Sciences et Techniques
Settat

La synthèse d'une apatite oxygénée phosphocalcique de rapport molaire Ca/P égal à 1.575 a été étudiée par un plan composite centré orthogonal. Cette étude nous a permis d'établir un modèle mathématique qui décrit l'influence des variables: pH, concentration de la solution du chlorure de calcium ($[Ca^{2+}]$), durée de maturation (D) et température (T), sur la réponse: rapport molaire Ca/P. L'exploitation de ce modèle permet de définir des conditions d'obtention d'un solide de rapport molaire Ca/P égal à 1.575.

The synthesis of phosphocalcic oxygenated apatite of Ca/P ratio equal to 1.575 was studied by an orthogonal central composite design. This study checks the effect of certain variables on the reaction, pH, concentration of the calcium chloride solution ($[Ca^{2+}]$), ripening time (D) and temperature (T) on the response,

Received December 21, 2004; accepted February 8, 2005.

Address correspondence to H. Chaair, Laboratoire de Génie des Procédés, Faculté des Sciences et Techniques Mohammedia, B.P. 146, Mohammedia 20 650, Morocco. E-mail: hchaair@yahoo.fr

I and Ca/P ratio with a mathematical model. The exploitation of this model allowed us to define conditions for obtaining a solid of Ca/P ratio equal to 1.575.

Mots clés Apatite oxygénée phosphocalcique; plan d'expériences; synthèse

Keywords Experimental design; Phosphocalcic oxygenated apatite; synthesis

INTRODUCTION

Les défauts osseux et dentaires induits par certaines pathologies nécessitent outre la stabilisation de la lésion, d'effacer les effets destructeurs de la maladie dont le traitement par voie générale est difficile.¹ Il est souhaitable de pouvoir les traiter par libération de façon locale et prolongée des principes actifs, tels que les hormones de croissance,²⁻⁶ les antibiotiques,^{7,8} les anti-cancéreux,⁹ les antiseptiques...,¹⁰ en utilisant des matrices supports à base de phosphate de calcium.

L'association a déjà été réalisée, à titre d'exemple, entre le phosphate octocalcique apatitique ($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6, 5\text{H}_2\text{O}$) et l'antibiotique ((Nétilmicine)),¹¹ entre le phosphate tricalcique $\beta(\beta \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2)$ et les antibiotiques ((Gentamicine et Vancomycine))¹² et entre un phosphate de calcium biphasé (HAP-TCP) et l'hormone de croissance humaine ((hGH)).¹³

Les techniques classiques d'intégration des principes actifs se font par voie humide (adsorption) mais aussi solide (compactage).¹⁴ Récemment, des travaux de recherches ont été consacrés à l'intégration d'agents thérapeutiques dans des matrices apatitiques durant l'étape de la synthèse.¹⁵ Parmi ces apatites, les apatites oxygénées qui sont caractérisées par la présence à l'intérieur de leur structure d'espèces oxygénées sous forme d'oxygène moléculaire (O_2) et/ou d'ion peroxyde (O_2^{2-}).^{10,15} L'oxygène moléculaire et les ions peroxyde se libèrent dans le milieu vivant soit par dissolution progressive du matériau, soit par échange chimique avec le milieu tout en conservant la structure apatitique et les propriétés afférentes de biocompatibilité.¹⁰ L'espèce O_2 ainsi libérée agit de façon spécifique sur les micro-organismes anaérobies en augmentant localement la pression partielle d'oxygène; tandis que l'espèce O_2^{2-} agit sur les micro-organismes de manière générale,¹⁰ ce qui confère à ces apatites des propriétés antiseptiques.

Nous proposons dans ce travail de modéliser, par la méthodologie des plans d'expériences,¹⁷ l'élaboration d'une apatite oxygénée phosphocalcique de rapport molaire Ca/P égale 1,575.¹⁶ Cette apatite a une vitesse de dissolution adaptable à celle de la néo-formation osseuse permettant une diffusion progressive d'espèces oxygénées.¹⁶

Après description de la méthode d'élaboration de l'apatite oxygénée phosphocalcique, nous justifierons le choix des facteurs, du domaine expérimental, ainsi que du type de plan d'expériences que nous avons utilisé. L'exploitation des résultats utilise la technique de l'analyse de la variance¹⁸ et les calculs ont été menés à l'aide du logiciel JMP.¹⁹ Dans un dernier temps, nous montrerons comment il est possible de construire une fonction permettant de déterminer les conditions optimales de synthèse d'une apatite oxygénée phosphocalcique de rapport molaire Ca/P défini. L'analyse chimique de l'oxygène moléculaire et des ions peroxyde, calcium, orthophosphate, hydrogénophosphate de l'apatite ainsi préparée nous permet de déterminer sa formule chimique.

METHODES EXPERIMENTALES

Préparation des Produits

Les produits ont été préparés par voie aqueuse à partir de solutions de calcium et de phosphore en fixant le rapport Ca/P à 1.50.

La solution de calcium est obtenue par dissolution d'une quantité de chlorure de calcium CaCl_2 dans 562 mL de peroxyde d'hydrogène (30%).

La solution de phosphore est obtenue par addition d'un volume d'acide orthophosphorique H_3PO_4 (84%) dans 188 mL de peroxyde d'hydrogène (30%).

La solution de calcium est placée dans un réacteur d'un litre, thermostaté et soumis à une agitation permanente (600 tours/mn). Lorsque la solution de calcium atteint la température de synthèse, le pH est ajusté par ajout automatique d'ammoniaque ($d = 0.92$). La solution de phosphore est ensuite introduite rapidement dans le réacteur. Le milieu réactionnel est maintenu à pH constant pendant la durée de maturation. Après filtration, le précipité est lavé à l'eau distillée, séché à la température ambiante et analysé.

Caractérisation des Produits

Les apatites oxygénées phosphocalciques obtenues ont été étudiées par diffraction des rayons X, spectroscopie infrarouge à transformé de Fourier et analyses chimiques.

Diffraction des Rayons X

Les diagrammes de diffraction des rayons X ont été réalisés à la température ordinaire en utilisant le rayonnement K_α du cuivre et un diffractomètre des rayons X SEIFERT XRD 3000 P.

Spectrométrie d'Absorption Infrarouge

Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés à l'aide d'un spectrographe Perkin-Elmer 1600 FTIR, le produit (1 mg) étant dispersé dans une matrice de KBr (300 mg) et comprimé sous forme d'une pastille.

Analyse Chimique

Le dosage de calcium a été réalisé par complexométrie avec l'acide éthylène diamine tétracétique.²⁰ Celui de phosphate a été effectué par colorimétrie du complexe jaune phosphovanadomolybdique.²¹ La détermination de la teneur en oxygène moléculaire a été effectuée par mesure du volume dégagé lors de la dissolution acide des produits.¹⁰ En présence de carbonate, on utilise l'amiante sodé pour absorber le CO₂ dégagé.¹⁰ Après dissolution acide des produits, le dosage des ions O₂²⁻ a été réalisé par manganimétrie.²²

Méthodologie des Plans d'Expériences

Choix des Facteurs

Les expériences et les connaissances déjà acquises sur la synthèse des phosphates de calcium^{15,23,24} nous ont conduits à choisir les facteurs influençant la synthèse des apatites oxygénées phosphocalciques. Ces facteurs sont au nombre de quatre à savoir le pH du milieu réactionnel, la concentration de la solution du chlorure de calcium ([Ca²⁺]), la température du milieu réactionnel (T) et la durée de maturation (D).

Choix du Domaine Expérimental

Le choix de la gamme de variations de chacun des facteurs est un problème délicat. En effet la plage de variations doit satisfaire deux critères qui peuvent se révéler contradictoires. D'une part, la plage de variations des facteurs doit être suffisamment large pour que l'on puisse observer des variations significatives de la réponse et d'autre part, elle doit être suffisamment restreinte pour pouvoir simuler les variations susceptibles de se produire de manière non contrôlée lors de la mise en œuvre de la méthode.²⁵ Ces considérations nous ont conduits à définir le domaine expérimental indiqué dans le Tableau I.

Choix du Type de Plan

Dans le cas d'une étude simultanée de plusieurs facteurs sur une réponse en tenant compte de leurs interactions, on ne peut se contenter d'un modèle polynomial de degré 1 et donc de plans factoriels complets

TABLEAU I Domaine Expérimental et Variables Codées

Variables naturelles(x_j)	Variables codées X_1, X_2, X_3, X_4^a				
	-1.77	-1	0	1	1.77
$x_1 = \text{pH}$	6.62	7	7.5	8	8.39
$x_2 = [\text{Ca}^{2+}] \text{ (mol.l}^{-1}\text{)}$	0.16	0.2	0.25	0.3	0.34
$x_3 = T \text{ (}^\circ\text{C)}$	57	65	75	85	93
$x_4 = D \text{ (mn)}$	37	60	90	120	143

$$^aX_1 = (x_1 - 7.5)/0.5; X_2 = (x_2 - 0.25)/0.05; X_3 = (x_3 - 75)/10; X_4 = (x_4 - 90)/30.$$

2^k ou factoriels fractionnaires 2^{k-p} . Il est nécessaire d'utiliser un modèle polynomial de degré au moins 2,²⁶ seul compatible avec la présence d'un extremum à l'intérieur du domaine expérimental.

Parmi les plans permettant l'utilisation d'un modèle polynomial de second degré, nous avons choisi un plan composite centré orthogonal avec précision uniforme.²⁹ Ce plan présente plusieurs avantages en particulier une forte résolution et un nombre d'essais limité. Pour quatre facteurs, la réalisation d'un plan factoriel complet à cinq niveaux nécessite $5^4 = 625$ expériences, tandis que le plan composite centré orthogonal avec précision uniforme ne nécessite que 31 expériences.²⁷

Les 16 premières expériences constituent un plan factoriel complet $2^k = 2^4$ qui représente le plan de base du plan composite centré orthogonal. Les valeurs codées $X_j = \pm 1$ sont obtenues par l'équation suivante:

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

A ce plan de base on ajoute sept expériences au centre ($N_0 = 7$) et huit expériences complémentaires sur chaque axe des facteurs par des points situés à une distance $\pm\alpha$ du centre du domaine (points en étoile) déterminés par la résolution de l'équation bicarrée:²⁸

$$\alpha^2 = [2^{k-2}(2^k + 2k + N_0)]^{1/2} - 2^{k-1}, \quad (2)$$

ce qui donne

$$\alpha = \pm 1.77. \quad (3)$$

Modèle Mathématique

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:

- 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:

$$b_u = \frac{Y_u}{\sum_{j=1}^n X_{iu}^2} \quad \text{où} \quad Y_u = \sum X_{iu} y_i. \quad (5)$$

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 séchés à la température ambiante sont regroupés dans le Tableau II. Les 15 termes du modèle sont calculés facilement par la méthode des moindres carrés (Tableau III).

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

$$\begin{aligned} \widehat{\text{Ca/P}} \times 10^3 &= 1512 + 27.5 X_1 + \dots + 4.6 X_4 \\ &+ 9.6 X_1 X_2 + \dots + 8.6 X_3 X_4 \\ &- 3.3 X_1 X_1 + \dots - 9.5 X_4 X_4 \end{aligned} \quad (6)$$

avec : $x_1 = \text{pH}$, $x_2 = [\text{Ca}^{2+}]$, $x_3 = T$, $x_4 = D$

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

L'estimation de la variance de l'erreur expérimentale (s_r^2) est obtenue en divisant la somme des carrées $\sum e_i^2$ du résidu par le nombre de degrés de liberté ν (nombre d'expériences—nombre de coefficients du modèle):

$$s_r^2 = (0.005806)/16 = 3.62875 \times 10^{-4} \text{ (tableau IV)} \quad (7)$$

La signification des effets est estimée par comparaison des valeurs de Snedecor estimées expérimentales (F_{exp}) à la valeur de Snedecor critique ($F_{0.05}(1.16) = 4.49$)²⁹ 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 du coefficient b_u (CM_u) par la variance de l'erreur expérimentale

TABLEAU II Matrice du Plan d'Expériences et Résultats d'Analyse

Ordre		Valeurs des variables codées				(Ca/P) _{is} exp	(Ca/P) _{is} cal	Résidus
Logique	Hasard	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	y _{exp}	ŷ _{cal}	e _i 10 ³
01	30	-1	-1	-1	-1	1.449	1.449	00
02	22	1	-1	-1	-1	1.466	1.470	-04
03	21	-1	1	-1	-1	1.462	1.459	03
04	26	1	1	-1	-1	1.513	1.518	-05
05	01	-1	-1	1	-1	1.458	1.455	03
06	05	1	-1	1	-1	1.486	1.492	-06
07	29	-1	1	1	-1	1.446	1.444	02
08	04	1	1	1	-1	1.507	1.519	-12
09	27	-1	-1	-1	1	1.450	1.440	10
10	25	1	-1	-1	1	1.467	1.475	-08
11	20	-1	1	-1	1	1.437	1.437	00
12	13	1	1	-1	1	1.506	1.511	-05
13	10	-1	-1	1	1	1.479	1.480	-01
14	08	1	-1	1	1	1.526	1.531	-05
15	18	-1	1	1	1	1.459	1.457	02
16	23	1	1	1	1	1.540	1.546	-06
17	24	-1.77	0	0	0	1.438	1.457	-19
18	31	1.77	0	0	0	1.575	1.567	08
19	12	0	-1.77	0	0	1.474	1.500	-26
20	03	0	1.77	0	0	1.500	1.524	-24
21	06	0	0	-1.77	0	1.466	1.492	-26
22	28	0	0	1.77	0	1.508	1.532	-24
23	15	0	0	0	-1.77	1.480	1.503	-23
24	19	0	0	0	1.77	1.494	1.521	-27
25	07	0	0	0	0	1.530	1.530	18
26	11	0	0	0	0	1.501	1.501	-11
27	16	0	0	0	0	1.523	1.523	11
28	17	0	0	0	0	1.521	1.521	09
29	09	0	0	0	0	1.505	1.505	-07
30	14	0	0	0	0	1.499	1.499	-13
31	02	0	0	0	0	1.496	1.496	-16

(s_r²):

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

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 (ν_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 du 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 regroupés dans le Tableau III.

TABLEAU III Estimation des Coefficients du Modèle et Leurs Significations

	Coefficient (b _u)	Degrés de liberté (v _u)	Somme des carrés (SC _{bu})	Valeur de F _{exp}	Signification
b ₀	1.5119229	—	—	—	—
b ₁	0.0275511	1	0.01690512	103.6594	***
b ₂	0.0060634	1	0.00081880	005.0208	*
b ₃	0.0101195	1	0.00228064	013.9845	**
b ₄	0.0045705	1	0.00046524	002.8527	NS
b ₁₂	0.0095625	1	0.00146306	008.9713	**
b ₁₃	0.0039375	1	0.00024806	001.5211	NS
b ₁₄	0.0035625	1	0.00020306	001.2451	NS
b ₂₃	−0.0051880	1	0.00043056	002.6401	NS
b ₂₄	−0.0030630	1	0.00015006	000.9202	NS
b ₃₄	0.0085625	1	0.00117306	007.1930	*
b ₁₁	−0.0032900	1	0.00021285	001.3051	NS
b ₂₂	−0.0095090	1	0.00177801	010.9025	**
b ₃₃	−0.0095090	1	0.00177801	010.9025	**
b ₄₄	−0.0095090	1	0.00177801	010.9025	**

***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.

L'analyse de ces résultats montre que les grandeurs pH, [Ca²⁺] et T, ainsi que les interactions pH – [Ca²⁺], [Ca²⁺] – [Ca²⁺], T - T, T – D, D – D sont des variables significatives. Donc pour un seuil de signification de 95%, l'équation du modèle mathématique s'écrit:

$$\begin{aligned} \widehat{\text{CaP}}10^3 &= 1512 + 27.5X_1 + 6X_2 + 10X_3 + 9.5X_1X_2 + 8.5X_3X_4 \\ &\quad (\pm 3) \quad (\pm 3) \quad (\pm 3) \quad (\pm 3) \quad (\pm 3) \\ &\quad -9.5X_2X_2 - 9.5X_3X_3 - 9.5X_4X_4 \\ &\quad (\pm 2) \quad (\pm 2) \quad (\pm 2). \end{aligned} \tag{11}$$

TABLEAU IV Analyse de la Variance de Régression

Source de variation	Somme des carrés	Degrés de liberté	Carré moyen	F _{exp} ^a	S ^b
Régression	0.04057480	14	0.002120	13.0015	c
Résidu	0.00260933	16	0.000163	—	—
Total	0.03229387	30	—	—	—

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

S^b: Test de signification.

c: Significatif à un niveau de 0.1% ((F_{0,001}(14.16) ≈ 5.41)²⁹).

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

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

DISCUSSION

L'étude de l'équation (2) montre que si $X_1 = 1.77$ (pH = 8.39), $X_2 = 1$ ($[Ca^{2+}] = 0.3$ mol/l), $X_3 = 1$ ($T = 85^\circ C$) et $X_4 = 0,5$ ($D = 1$ h 45 mn), le rapport molaire Ca/P estimé est: $(Ca/P)_{calculé} = 1.576$.

La vérification expérimentale en ce point confirme ce résultat. Le produit préparé dans ces conditions présente une coloration

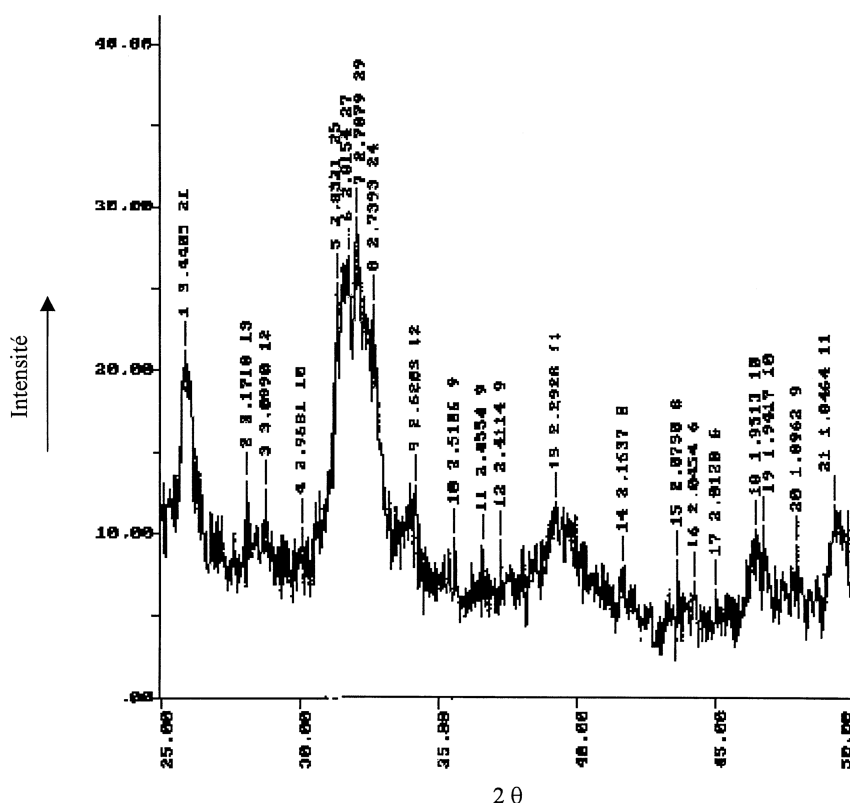
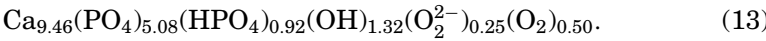


TABLEAU V Résultats de l'Analyse Chimique de l'Apatite Oxygénée Phosphocalcique Préparée dans les Conditions Optimales

Ca ²⁺ en % poids	PO ₄ ³⁻ exprimé en % P en poids	HPO ₄ ²⁻ exprimé en % P en poids	% O ₂ ²⁻ en poids	% O ₂ en poids
38.87	16.15	2.91	0.83	1.71

jaunâtre caractéristique des apatites oxygénées phosphocalciques.^{15,30} La diffraction des rayons X (Figure 1) et la spectroscopie infrarouge (Figure 2) confirment que le produit obtenu est une apatite oxygénée.^{15,30} Aucune bande attribuable aux ions carbonate CO₃²⁻ n'a été détectée par IR. L'analyse chimique (Tableau V) montre que le produit préparé a le rapport molaire Ca/P = 1.576 ± 0.001 et la formule chimique suivante:



La représentation géométrique dans le diagramme x₂ (concentration initiale en calcium) et x₃ (température) (Figure 3) pour des valeurs de pH = 8.39 et de durée de maturation = 1 h 45 mn montre que l'augmentation de la concentration ou de la température ou bien leur augmentation simultanée entraîne une augmentation du rapport molaire Ca/P du solide jusqu'à une valeur de Ca/P égal à 1,575 et reste inchangée (domaine gris).

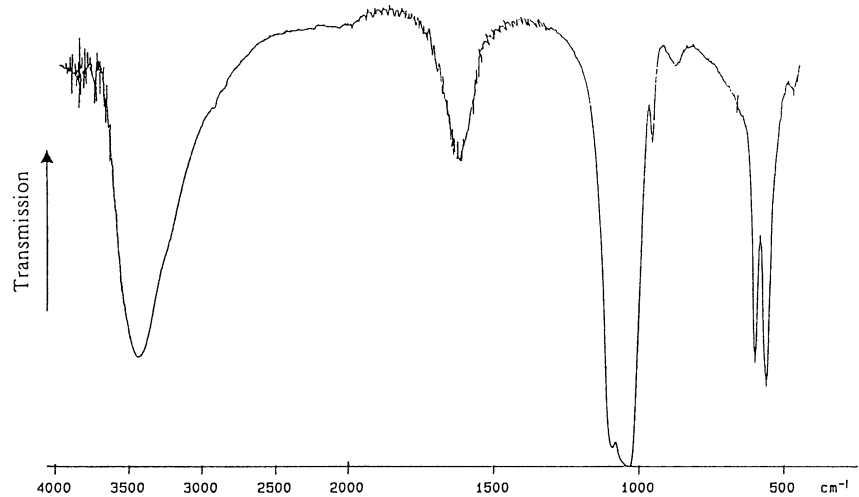


FIGURE 2 Spectre d'absorption infrarouge de l'apatite oxygénée phosphocalcique préparée dans les conditions optimales.

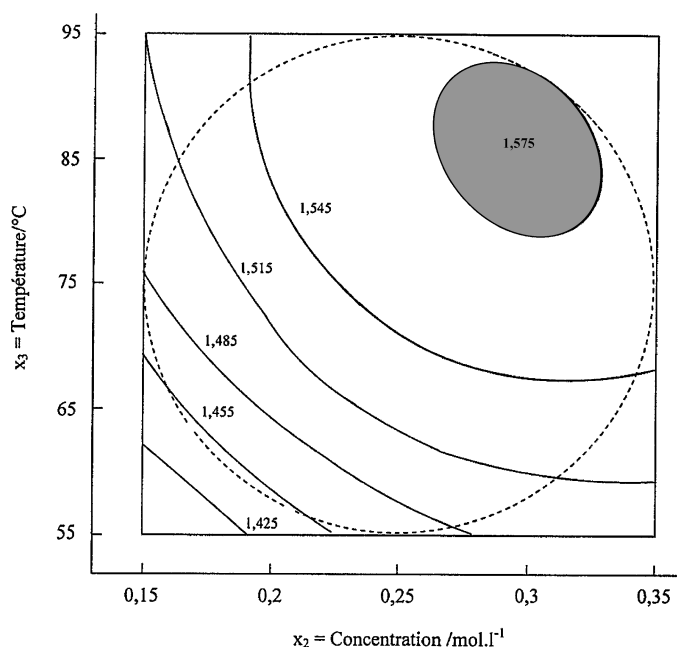


FIGURE 3 Courbe d'isoréponse du rapport molaire Ca/P de l'apatite oxygénée phosphocalcique (Eq. (6)), $x_1 = \text{pH} = 8.39$; $x_4 = D = 1 \text{ h } 45 \text{ mn}$. Le cercle en pointillé représente le domaine expérimental.

CONCLUSION

L'utilisation de plan d'expériences nous a permis d'étudier l'influence de chaque facteur de synthèse, en tenant compte de leurs interactions, sur le rapport Ca/P des produits et d'établir un modèle mathématique représentant la variation de ce rapport en fonction de différents facteurs de synthèse. L'exploitation de ce modèle montre que le produit obtenu dans les conditions optimales choisies ($\text{pH} = 8.39$, $[\text{Ca}^{2+}] = 0.3 \text{ mol/l}$, $T = 85^\circ\text{C}$ et $D = 1 \text{ h } 45 \text{ mn}$) est une apatite oxygénée phosphocalcique de rapport molaire Ca/P = 1.576 ± 0.001 et de formule chimique: $\text{Ca}_{9.46}(\text{PO}_4)_{5.08}(\text{HPO}_4)_{0.92}(\text{OH})_{1.32}(\text{O}_2^{2-})_{0.25}(\text{O}_2)_{0.50}$.

NOMENCLATURE

b_u	coefficient du modèle polynomial
e_i	résidu de la $i^{\text{ème}}$ expérience: $e_i = y_i - \hat{y}_i$
k	facteurs: pH, $[\text{Ca}^{2+}]$, T et durée de la réaction (D)
S_{bu}^2	variance estimée du coefficient b_u

s_r^2	variance du résidu: $s_r^2 = \sum_i e_i^2 / \nu$
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
$(Ca/P)_{ls}$	rapport molaire Ca/P du solide lavé et séché à la température ambiante
α	distance du centre du domaine expérimental
Δx	pas de variation 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] B. Sallek. Thèse de l'Institut National Polytechnique (Toulouse, 1993).
- [2] J. Guicheux, D. Heymann, M. Trecant, H. Gautier, A. Faivre, and G. Daculsi, *J. Biomed. Mater. Res.*, **36**, 258 (1997).
- [3] J. Guicheux. Thèse de l'Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes (1997).
- [4] H. Gauthier. Thèse de l'Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes (2000).
- [5] S. Kimakhe. Thèse de la Faculté de Chirurgie Dentaire, Nantes (1998).
- [6] M. Trecant, J. Delecrin, J. M. Boulter, J. Royer, N. Passuti, and G. Daculsi, *J. Mater. Med.*, **7**, 227 (1996).
- [7] M. Trecant, J. Guicheux, G. Grimandi, M. Leroy, and G. Daculsi, *Biomaterials*, **18**, 141 (1997).
- [8] M. Trecant. Thèse de la Faculté de Chirurgie Dentaire, Nantes (1996).
- [9] S. Caillol. Thèse de l'Ecole Doctorale de Sciences Chimiques, Bordeaux I (2002).
- [10] C. Ledard, E. Benque, J. L. Lacout, and C. Rey. U. S. Patent n° 5 141 561 (1992).
- [11] A. Julia. Thèse d'Institut National Polytechnique, Toulouse (1990).
- [12] S. Brouard, J. Lelan, G. Lancien, M. Bonnaure, M. Cormier, et F. Langlais, *Chirurgie*, **122**, 397 (1997).
- [13] M. Dard et N. Passuti, *Revue de Chirurgie Orthopédique*, **86**, 154 (Masson Paris, 2000).
- [14] G. Daculsi, *Revue de Chirurgie Orthopédique*, **84**, 71 (Masson Paris, 1998), 8471.
- [15] C. Rey. Thèse, Toulouse (1984).
- [16] D. D. Lee, C. Rey, and M. Aioloa. U. S. Patent n° 5 683 461 (1997).
- [17] M. Mulholland, *J. Chem. Intell. Lab. Syst.*, **5**, 263 (1989).
- [18] G. E. P. Box, W. G. Hunter, and J. S. Hunter. In *Statistics for Experiments. An Introduction to Design. Data Analysis and Model Building*, (Wiley, New York, 1978).
- [19] SAS Institute, *JMP Statistic and Graphics Guide and User's Guide* (Version 32.2), (New York, 1995).
- [20] J. L. Mayer and E. D. Eanes, *Calcif. Tiss. Res.*, **23**, 259 (1978).
- [21] A. Gee and V. R. Dietz, *Anal. Chem.*, **25**, 132 (1953).
- [22] J. C. Trombe and G. Montel, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **40**, 15 (1978).

- [23] H. Chaair, I. Mansouri, M. Heughebaert, and S. Nadir, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **173**, 163 (2001).
- [24] O. Britel, M. Hamad, H. Chaair, S. Belouafa, B. Sallek, et K. Digua, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **179**, 1857 (2004).
- [25] J. Vial et A. Jardy, *J. Analusis*, **26**, 15 (1998).
- [26] B. Bourguignon, F. Marcenac, H. R. Keller, P. F. de Aguiar, and D. L. Massart, *J. Chromatogr.*, **628**, 171 (1993).
- [27] J. Groupy, Plans d'expériences, Techniques de l'ingénieur, Traité Analyse Chimique et Caractérisation, (Dunod, Paris, 1992).
- [28] G. Sado et M. C. Sado, Les plans d'expériences: de l'expérimentation à l'assurance qualité, (Afnor, Paris, 1991).
- [29] G. E. P. Box and N. R. Draper. Empirical Model-Building and Reponse Surface, (Wiley, New York, 1987).
- [30] J. C. Trombe, *Anal. Chem.*, **8**, 335 (1973).