

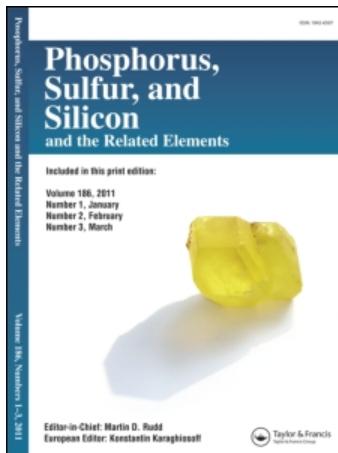
This article was downloaded by:

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>

Optimisation de la Synthèse des Apatites Phosphocalciques Vectrices D'antiseptiques Élaborées à Partir du Nitrate de Calcium et de L'Acide Phosphorique

W. Chroqui^a; I. Akhiyat^a; S. Belouafa^a; H. Chaair^a; K. Digua^a; H. Benhayoune^b; B. Salle^c

^a Laboratoire de Génie des Procédés et de Dépollution, Faculté des Sciences et Techniques de Mohammedia, Mohammedia, Maroc ^b INSERM UMR-S 926 URCA CHU, Reims, France ^c Laboratoire de Génie des Procédés, Faculté des Sciences et de Kenitra, Maroc

Online publication date: 05 November 2010

To cite this Article Chroqui, W. , Akhiyat, I. , Belouafa, S. , Chaair, H. , Digua, K. , Benhayoune, H. and Salle, B.(2010) 'Optimisation de la Synthèse des Apatites Phosphocalciques Vectrices D'antiseptiques Élaborées à Partir du Nitrate de Calcium et de L'Acide Phosphorique', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 185: 11, 2220 – 2228

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426500903567513

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426500903567513>

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.

OPTIMISATION DE LA SYNTHÈSE DES APATITES PHOSPHOCALCIQUES VECTRICES D'ANTISEPTIQUES ÉLABORÉES À PARTIR DU NITRATE DE CALCIUM ET DE L'ACIDE PHOSPHORIQUE

W. Chroqui,¹ I. Akhiyat,¹ S. Belouafa,¹ H. Chaair,¹
K. Digua,¹ H. Benhayoune,² and B. Salle³

¹*Laboratoire de Génie des Procédés et de Dépollution, Faculté des Sciences et
Techniques de Mohammedia, Mohammedia, Maroc*

²*INSERM UMR-S 926 URCA CHU, Reims, France*

³*Laboratoire de Génie des Procédés, Faculté des Sciences et de Kenitra, Maroc*

Oxygenated phosphocalcic apatite is an apatite with an excellent biocompatibility, osteoconduction, and having antiseptic properties able to limit the proliferation of the micro-organisms in the site implementation, without using an antibiotic. However, the synthesis of this apatite encounters several difficulties. On one hand, it depends on many factors such as pH of the reaction, atomic ratio Ca/P of the reagents, temperature of the reaction (T), duration of reaction (D), and concentration in ions calcium ($[Ca^{2+}]$). On the other hand, the product to be developed must have a chemical composition allowing it a dissolution speed in compliance with the bone neoformation and having antiseptic properties.

Aiming to control the synthesis of these apatites and to limit the number of experiments necessary to this study, we applied the methodology of the experimental designs. The mathematical models elaborated in this study allowed us to forecast the optimum conditions of the oxygenated phosphocalcic apatite synthesis.

Supplemental materials are available for this article. Go to the publisher's online edition of Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements to view the free supplemental file.

Keywords Biomaterial; experimental design; modeling; optimization; oxygenated apatite

INTRODUCTION

Les apatites phosphocalciques vectrices d'antiseptiques sont classées comme une nouvelle monographie en tant que biomatériaux de comblement osseux et dentaire.¹ Ainsi le rôle de ces biomatériaux ne se limite pas seulement au comblement (remplissage et substitution osseuse, mais en plus, à limiter le développement des bactéries qui peuvent être présents avant l'intervention chirurgicale, ou qui en sont la conséquence à cause d'une

Received 18 September 2009; accepted 14 December 2009.

Address correspondence to Prof. Hassan Chaair, Laboratoire de Génie des Procédés et de Dépollution, Faculté des Sciences et Techniques de Mohammedia, B.P. 146, Hay Yasmina, Mohammedia, Maroc. E-mail: hchaair@yahoo.fr

aseptie imparfaite par exemple. Parmi les apatites antiseptiques connues, nous trouvons les apatites phosphocalciques oxygénée.¹⁻³

Le pouvoir antiseptique des apatites oxygénées phosphocalciques est directement lié à leur teneur en espèces oxygénées et à leur vitesse de dissolution. Cette vitesse dépend du rapport atomique Ca/P.¹⁻³ En effet, un rapport Ca/P égale à 1,575 environ permet aux apatites phosphocalciques d'avoir une vitesse de dissolution adaptable à celle de la néoformation osseuse et à une diffusion progressive d'agents thérapeutiques.^{2,3}

La synthèse de l'apatite phosphocalcique oxygénée, présente plusieurs difficultés, en effet cette synthèse dépend de plusieurs facteurs (pH du milieu réactionnel, rapport atomique Ca/P des réactifs (Ca/P₁), concentration en ions calcium ([Ca²⁺]), température du milieu réactionnel (T), durée de réaction (D) qui influent sur les différentes réponses à étudier (rapports molaires Ca/P, la teneur en oxygène moléculaire (O₂), la teneur en ions peroxydes (O₂²⁻) du solide lavé et séché). Afin de maîtriser l'influence des facteurs sur les différentes réponses, et la composition finale de l'apatite phosphocalcique, nous avons eu recours à la méthodologie des plans d'expériences⁴ pour la modélisation et l'optimisation de la synthèse de cette apatite.

RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

Modélisation de L'Élaboration de L'Apatite Phosphocalcique Oxygénée

L'ensemble des résultats analytiques (dosages chimiques) des rapports molaires Ca/P, de la teneur en oxygène moléculaire O₂ et des ions peroxydes O₂²⁻, des produits lavés et séchés sont rassemblés dans le Tableau S1 (Supplemental Materials). L'exploitation des résultats est réalisée en utilisant la technique de l'analyse de la variance⁵ et les calculs ont été menés à l'aide du logiciel JMP.⁶ Les 19 coefficients du modèle estimés sont regroupés dans le Tableau S2 (Supplemental Materials). Les trois modèles mathématiques pour les trois réponses s'écrivent, donc en terme réel:

Pour la réponse Ca/P

$$\begin{aligned}\hat{C}a/P = & 1,5545 + 0,0581X_1 + \dots + 0,0128X_5 \\ & - 0,0226X_1X_2 + \dots - 0,0099X_4X_5 \\ & - 0,0178X_1^2 + \dots - 0,0398X_3^2\end{aligned}$$

Pour la réponse% O₂

$$\begin{aligned}\% \hat{O}_2 = & 1,1423 + 0,0300X_1 + \dots + 0,0058X_5 \\ & + 0,0281X_1X_2 + \dots - 0,0016X_4X_5 \\ & - 0,0279X_1^2 + \dots - 0,0304X_3^2\end{aligned}$$

Pour la réponse% O₂²⁻

$$\begin{aligned}\% \hat{O}_2^{2-} = & 1,2832 - 0,3048X_1 + \dots + 0,0107X_5 \\ & + 0,1337X_1X_2 + \dots - 0,0442X_4X_5 \\ & + 0,0149X_1^2 + \dots + 0,2499X_3^2\end{aligned}$$

L'indice 1 correspond à la variable pH, l'indice 2 correspond à la variable Ca/P, l'indice 3 correspond à la variable [Ca²⁺], l'indice 4 correspond à la variable T, l'indice 5 correspond à la variable D.

A partir de ces équations, il est possible de calculer les valeurs estimées (\hat{y}_i) et les résidus (e_i) correspondants (Tableau S3, Supplemental Materials).

$$e_i = y_i - \hat{y}_i$$

La signification des effets est estimée par comparaison des valeurs de Snedecor estimées expérimentalement (F_{exp}) à la valeur de Snedecor critique ($F_{0,05}(1,5) = 6,61$)⁵ à $v_1 = 1$ et $v_2 = 5$ degrés de liberté, pour une probabilité de 95%.

Le facteur de Snedecor estimé expérimentalement est obtenu en divisant le carré moyen CM_u par la variance de l'erreur expérimental Sr²:

$$F_{\text{exp}} = \frac{CM_u}{Sr^2}$$

L'estimation de la variance de l'erreur expérimentale (Sr²) est obtenue en divisant la somme des carrés du résidu par le nombre de degrés de liberté v (nombre d'expériences—nombre de coefficients du modèle). Les résultats obtenus pour les différentes réponses sont regroupés dans le Tableau S4 (Supplemental Materials).

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

$$CM_u = \frac{SC_u}{v_u}$$

L'estimation de la somme des carrés des coefficients (SC_u) est obtenue en multipliant le carré du coefficient β_u par la somme des carrés des valeurs de X_i:

$$SC_u = \beta_u^2 \sum X_{iu}^2$$

Le Tableau S5 (Supplemental Materials) montre que les variables retenues pour la modélisation des réponses Ca/P et %O₂²⁻ ont, dans leur ensemble, un effet significatif à un niveau de confiance de 99,999% ($F_{\text{exp}}(\text{Ca/P}) = 29,94$ et $F_{\text{exp}}(\% \text{O}_2^{2-}) = 32,9190$ sont supérieures à la valeur de Snedecor critique ($F_{0,001}(18,5) = 25,65^6$)) tandis que les variables retenues pour la modélisation de la réponse %O₂ ont un effet significatif à un niveau de confiance de 99% ($F_{\text{exp}} = 10,0609$ est supérieure à la valeur de Snedecor critique ($F_{0,01}(18,5) = 9,635^5$)).

Les coefficients des modèles des trois réponses (Ca/P, % O₂ et % O₂²⁻) ainsi que leurs significations sont regroupés dans le Tableau S2. Nous constatons que:

Pour la réponse Ca/P:

- Pour un seuil de signification de 0,001% c'est-à-dire pour un niveau de confiance de 99,999%, seul le pH a un effet positif sur la valeur du rapport Ca/P du solide.
- Pour un seuil de signification de 0,1% c'est-à-dire pour un niveau de confiance de 99,9%, seuls les facteurs Ca/P_{Jr} et [Ca²⁺] ont un effet positif sur la valeur du rapport Ca/P du solide.
- Pour un seuil de signification de 1% c'est-à-dire pour un niveau de confiance de 99%, seules les interactions pH-Ca/P_{Jr}, et [Ca²⁺]-[Ca²⁺] ont un effet négatif, alors que l'interaction Ca/P_{Jr}-D a un effet positif, sur la valeur du rapport Ca/P du solide.

- Pour un seuil de signification de 5% c'est-à-dire pour un niveau de confiance de 95%, les variables T et D ainsi que les interactions pH-T, Ca/P_{Jr}-[Ca²⁺] et [Ca²⁺]-D ont un effet positif sur la valeur du rapport Ca/P, tandis que le pH-D, [Ca²⁺]-T ont un effet négatif sur la réponse (Ca/P) du solide.

Donc pour un seuil de signification de 5%, l'équation du modèle associé à la réponse Ca/P s'écrit:

$$\begin{aligned}\hat{C}a/P = & 1,555 + 0,058X_1 + 0,037X_2 + 0,047X_3 + 0,015X_4 + 0,013X_5 \\ & - 0,023X_1X_2 + 0,013X_1X_4 - 0,013X_1X_5 + 0,012X_2X_3 \\ & + 0,013X_2X_5 - 0,010X_3X_4 + 0,010X_3X_5 - 0,040X_3^2\end{aligned}$$

- Pour la réponse% O₂²⁻

- Pour un seuil de signification de 1% c'est-à-dire pour un niveau de confiance de 99%, seuls le pH et l'interaction pH-Ca/P ont un effet positif sur le% O₂ alors que l'interaction [Ca²⁺]-T et pH-D a un effet négatif.
- Pour un seuil de signification de 5% c'est-à-dire pour un niveau de confiance de 95%, la [Ca²⁺] a un effet positif alors que les interactions pH-T, pH-D et Ca/P-Ca/P ont un effet négatif sur le% O₂.

Donc pour un seuil de signification de 5%, l'équation du modèle associé à la réponse% O₂ s'écrit:

$$\begin{aligned}\% \hat{O}_2 = & 1,142 + 0,030X_1 + 0,016X_3 + 0,028X_1X_2 - 0,019X_1X_4 \\ & - 0,034X_1X_5 - 0,036X_3X_4 - 0,050X_2^2\end{aligned}$$

- Pour la réponse% O₂²⁻:

- Pour un seuil de signification de 0,1% c'est-à-dire pour un niveau de confiance de 99,9%, seul le facteur T a un effet positif sur la réponse% O₂²⁻ alors que les facteurs pH et [Ca²⁺] ont un effet négatif sur la réponse% O₂²⁻
- Pour un seuil de signification de 1% c'est-à-dire pour un niveau de confiance de 99%, seules les interactions [Ca²⁺]-[Ca²⁺] et [Ca²⁺]-D ont un effet positif sur la réponse% O₂²⁻ alors que les interactions pH-T, pH-D et Ca/P_{Jr}-[Ca²⁺] ont un effet négatif sur la réponse% O₂²⁻.
- Pour un seuil de signification de 5% c'est-à-dire pour un niveau de confiance de 95%, seul le facteur Ca/P_{Jr} et les interactions pH-[Ca²⁺], Ca/P_{Jr}-T, et [Ca²⁺]-T ont un effet négatif sur la réponse% O₂²⁻, alors que l'interaction pH-Ca/P_{Jr} a un effet positif sur cette réponse.

Donc pour un seuil de signification de 5%, l'équation du modèle associé à la réponse% O₂²⁻ s'écrit :

$$\begin{aligned}\% \hat{O}_2^{2-} = & 1,283 - 0,305X_1 - 0,109X_2 - 0,322X_3 + 0,305X_4 + 0,134X_1X_2 \\ & - 0,121X_1X_3 - 0,205X_1X_4 - 0,166X_1X_5 - 0,144X_2X_3 - 0,101X_2X_4 \\ & - 0,087X_3X_4 + 0,148X_3X_5 + 0,250X_3^2\end{aligned}$$

La comparaison des réponses expérimentales aux réponses estimées pour les trois modèles (Tableau S3) montre que les résidus (e_i) est de l'ordre 10^{-2} . Donc, les modèles élaborés donnent une bonne estimation des réponses.

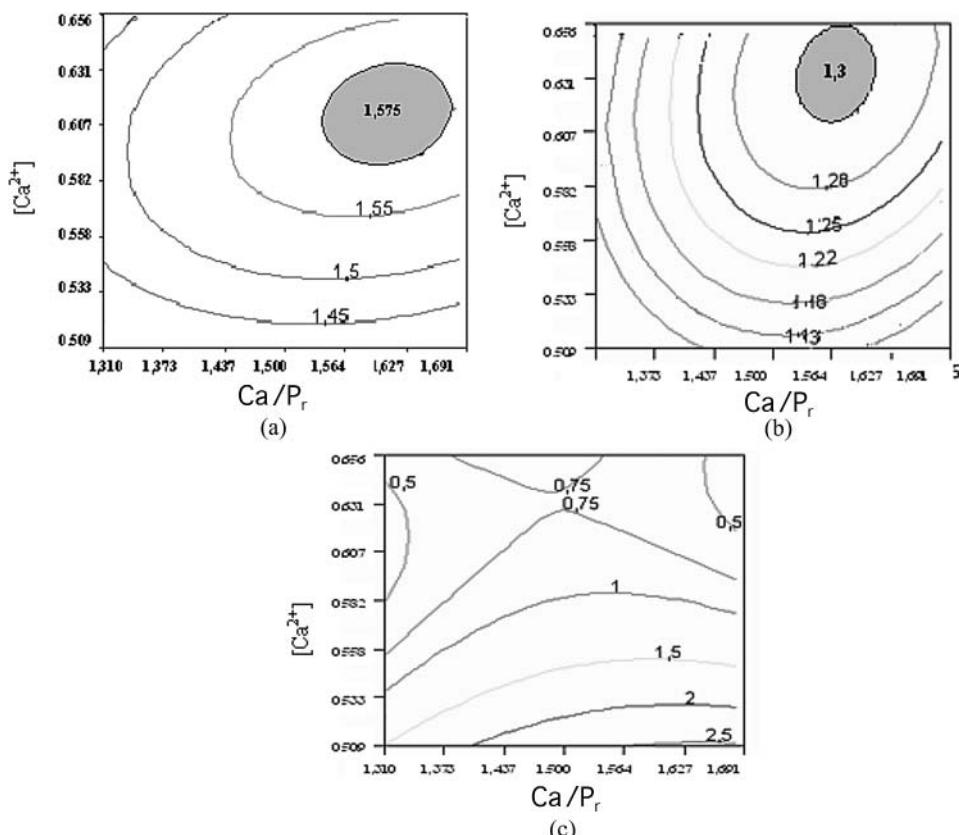


Figure 1 Courbes d'iso-réponses pour: pH = 7,87; T = 40°C et D = 1h. (a) Réponse rapport molaire Ca/P du solide, (b) réponse % O₂, (c) réponse % O₂²⁻.

Optimisation de L'Élaboration de L'Apatite Phosphocalcique Oxygénée

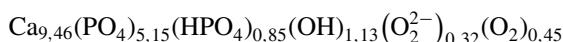
La représentation géométrique des réponses Ca/P (Figure 1a) et% O₂ (Figure 1b) dans l'espace des variables ; rapport molaire Ca/P des réactifs et concentration en ions calcium pour des valeurs de pH = 7,87 ($X_1 = 1,159$), T = 40°C ($X_4 = -1$) et D = 1h ($X_5 = -1$) montre que lorsque la concentration $[Ca^{2+}]$ et le rapport Ca/P_{jr} augmentent simultanément ou bien quand la concentration $[Ca^{2+}]$ augmente et le rapport Ca/P_{jr} reste inchangé ou inversement, le rapport Ca/P et le% O₂ du solide augmente jusqu'à l'obtention d'un optimum qui est égal 1,575 pour la réponse, rapport molaire, Ca/P et 1,31% pour la réponse% O₂ et restent inchangés.

L'analyse de ces courbes nous a permis de définir les domaines des variables ; rapport Ca/P_{jr} et $[Ca^{2+}]$ permettant l'obtention de ces optimums. Les résultats de cette analyse sont regroupés dans le Tableau S5 (Supplemental Materials).

La superposition de ces courbes d'iso-réponses conduit à définir le domaine commun entre ces optimums pour les variables rapport Ca/P_{jr} et $[Ca^{2+}]$. En effet, le domaine de la variable rapport Ca/P_{jr} devient [1,542; 1,605] et celui de la variable $[Ca^{2+}]$ devient [0,614 ; 0,626]. Il apparaît nettement que pour chacune des deux variables Ca/P_{jr} et $[Ca^{2+}]$, une plage des valeurs expérimentales peut être définie. Cependant, on ne peut pas donner

n'importe quelle valeur à ces facteurs même si elle appartient au domaine définit. En effet, la Figure 1c montre que la concentration en ions calcium n'a pas d'influence sur la réponse% O_2^{2-} , alors que le rapport Ca/P_{jr} a un effet négatif sur la réponse% O_2^{2-} ; au fur et à mesure que nous augmentons le rapport Ca/P_{jr} , dans le domaine précité, le% O_2^{2-} diminue. Par conséquent, le rapport Ca/P_{jr} et la $[Ca^{2+}]$ seront fixés à leurs valeurs minimales ($[Ca^{2+}] = 0,614\text{ M}$ ($X_3 = 0,66$); $Ca/P = 1,542$ ($X_2 = 0,33$)). Dans ces conditions, les valeurs des réponses Ca/P ,% O_2 ,% O_2^{2-} prédictes sont respectivement 1,575; 1,31 et 0,78.

La vérification expérimentale dans les conditions optimales de synthèse donne une apatite oxygénée phosphocalciques de rapport atomique Ca/P ,% O_2 et de% O_2^{2-} égaux à 1,577, 1,30 et 0,76 respectivement. On constate que ces résultats expérimentaux sont en accord avec les résultats estimés par les modèles. Dans ces conditions l'apatite phosphocalcique oxygénée a la formule chimique suivante :



MATÉRIELS ET MÉTHODES

Méthode Expérimentale de L'Élaboration de L'Apatite Oxygénée

Les apatites phosphocalciques oxygénées sont préparées par précipitation à partir d'une solution de nitrate de calcium et de l'acide phosphorique. Ces solutions ont été préparées dans l'eau oxygénée à 30% afin de favoriser l'oxygénation du milieu réactionnel. La solution des ions de calcium est introduite dans un réacteur et chauffée à la température de synthèse à l'aide d'un bain thermostaté. Après avoir ajusté le pH de cette solution au pH de la synthèse par l'ajout d'ammoniaque ($d = 0,92$), l'acide phosphorique est ajouté rapidement en une seule fois. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation permanente (500 tours/mn) à pH et à température constants pendant la durée de la réaction. Le précipité récupéré par filtration a été lavé à l'eau distillée. Il est ensuite séché, pendant 24 h, dans un dessicateur contenant un desséchant (silicagel).

Après séchage, les poudres sont broyées, puis caractérisées par analyse chimique. Le dosage de calcium a été réalisé par complexométrie avec l'acide éthylène diamine tétracétique (EDTA),⁷ le dosage du phosphate a été effectué par colorimétrie du complexe jaune phosphovanadomolybdique,⁸ la détermination de la teneur en oxygène moléculaire a été effectuée par mesure du volume dégagé lors de la dissolution acide des produits,² en présence de carbonate, on utilise l'amiante sodé pour absorber le CO_2 dégagé.² Après dissolution acide des produits, le dosage des ions O_2^{2-} a été réalisé par manganimétrie.⁹

Modélisation de L'Élaboration de L'Apatite Phosphocalcique Oxygénée

Les expérimentations préliminaires effectuées et les connaissances déjà acquises sur la synthèse des phosphates de calcium,^{3,10-13} nous ont conduit à choisir les différents facteurs qui peuvent avoir une influence sur la synthèse des apatites oxygénées.^{14,15} Ces facteurs sont au nombre de cinq : le pH du milieu réactionnel, le rapport atomique Ca/P des réactifs (Ca/P_{jr}), la concentration en ions calcium ($[Ca^{2+}]$), la température du milieu réactionnel (T) et la durée de réaction (D).

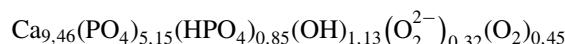
Afin de maîtriser les différents facteurs qui influent sur la synthèse de ces apatites, nous avons eu recours à la méthodologie des plans d'expériences.¹⁶

CONCLUSION

L'application de la méthodologie des plans d'expériences pour la modélisation et l'optimisation de l'élaboration de l'apatite phosphocalcique nous a permis de construire un plan composite centré avec un nombre minimum d'expériences (24 au lieu de 108). La réalisation de ce plan d'expériences nous a conduit à établir des modèles mathématiques qui décrivent la variation des réponses (Ca/P, % O₂ et % O₂²⁻) en fonction de différents facteurs de synthèse (pH, Ca/P_{jr}, [Ca²⁺], T et D) en tenant compte de leurs interactions.

Les représentations graphiques de ces modèles dans l'espace des variables nous a permis à obtenir des courbes d'isoréponses. L'exploitation de ces courbes nous a permis de définir les conditions optimales de la synthèse de l'apatite phosphocalcique oxygénée (pH = 7,87 ; Ca/P = 1,542 ; [Ca²⁺] = 0,614 (M) ; T = 40°C et D = 1h).

Le produit final obtenu a une structure apatitique similaire à celle de la phase minérale du tissu osseux et de composition chimique suivante :



Les ions O²⁻ et O₂²⁻ présents dans la structure vont se libérer in situ et tout au long du temps de séjour de l'apatite phosphocalcique oxygénée dans le tissu osseux, et ce jusqu'à être remplacé par un nouveau tissu osseux.

EXPÉRIMENTAL

Les variables codées et les variables naturelles qui permettent de définir l'ensemble du domaine expérimental des différents facteurs, sont rassemblées dans le Tableau S6 (Supplemental Materials). Les valeurs des variables codées $X_j = \pm 1$ sont obtenues par l'équation suivante :

$$X_j = \frac{x_j - \bar{x}_j}{\Delta x_j}$$

Avec: x_j est la valeur réelle de la variable j, \bar{x}_j est la valeur réelle de la variable j au centre du domaine, Δx_j est le pas de variation de la variable j.

Construction de la Matrice D'Expériences

Les facteurs pH, Ca/P_{jr}, [Ca²⁺] sont à 3 niveaux et les facteurs T et D sont à 2 niveaux. Il en résulte que la réalisation d'un plan factoriel complet nécessite $3^3 \times 2^2 = 108$ expériences. Ce nombre s'avère trop élevé. Afin d'effectuer un nombre raisonnable de manipulations, nous avons choisi de réaliser une matrice d'expériences construite de la façon suivante :

Pour les 3 variables à 3 niveaux, la solution est donc le plan composite centré dont le nombre d'essais N, pour P variables avec une expérience au centre est :

$$2^P + 2P + 1 = N$$

Soit N = 15 pour P = 3, le nombre impair ne permet aucun contraste équilibré entre les deux niveaux des autres variables X₄ et X₅. La solution est d'ajouter un essai au centre, soit N = 16 qui est une puissance de 2. Cependant, ce nombre reste inférieur au nombre de coefficients du modèle polynomiale pour 5 variables. Pour compléter ce plan, il suffit

de doubler le nombre d'essais, soit 32 expériences. Ce nombre d'essais peut être diminué, en effet, le terme 2^5 devient un plan $2^{5-1} = 2^4$ où s'introduit naturellement X4 ou X5 en définissant la dernière variable par l'intermédiaire des quatre premières : $X_5 = X_1X_2X_3X_4$ ou $X_4 = X_1X_2X_3X_5$. Ces 4 interactions sont toutes concomitantes à des interactions triples que l'on néglige.

Le Tableau S2 rassemble les 24 essais expérimentaux définissant la matrice d'expériences pour les facteurs pH, (Ca/P)r, $[Ca^{2+}]$, D et T. Les 16 premiers essais sont donc ceux du plan factoriel fractionnaire 2^{5-1} , auxquels on ajoute 6 essais aux points axiaux dont la distance ($\pm \alpha$) est déterminée par la résolution de l'équation bicarrée $(16 - ((16 + 2\alpha^2)^2/24) = 0$ soit, $\alpha = \pm 1,3408$) et 2 expériences au centre. La $i^{\text{ème}}$ ligne de cette matrice définit les conditions expérimentales de la $i^{\text{ème}}$ expérience.

Modèle Mathématique

Afin de mieux représenter la variation de la réponse étudiée en fonction de différentes facteurs, nous avons choisi le modèle polynomiale de second degré:

$$\hat{\eta} = \beta_0 + \sum_{j=1}^5 \beta_j X_j + \sum_{j=1}^5 \sum_{\substack{j'=1 \\ j' \neq j}}^5 \beta_{jj'} X_j X_{j'} + \sum_{j=1}^3 \beta_{jj} X_j^2$$

Ce modèle comporte 19 termes:

Terme constant (β_0) = 1,

Termes linéaires (β_j) = 5,

Termes carrés (β_{jj}) = 3,

Termes rectangulaires ($\beta_{jj'}$) = 10,

Avec η : fonction de réponses (Ca/P, % O₂, % O₂²⁻).

REFERENCES

1. D. R. Simpson, *Amer. Miner.*, **53**, 432 (1968).
2. C. Ledard, E. Benque, J. L. Lacout, and C. Rey, U.S. patent 5 141 561 (1992).
3. C. Rey, Etude des relations entre apatites et composés moléculaires. Thèse d'Etat. Institut National Polytechnique, Toulouse, France (1984).
4. J. Goupy and L. Creighton, *Introduction aux plans d'expériences* (Edition Dunod, Paris, 2006).
5. G. E. P. Box, W. G. Hunter, and J. S. Hunter, *Statistics for Experimenters: An Introduction to Design, Data Analysis, and Model Building* (John Wiley and Sons, New York, 1978).
6. SAS Institute, JMP Statistic and Graphics Guide and User's Guide (Version 3.2) (USA, 1997).
7. J. L. Mayer and E. D. Eanes, *Calcif. Tiss. Res.*, **23**, 259 (1978).
8. A. Gee and V. R. Dietz, *Anal. Chem.*, **25**, 132 (1953).
9. J. C. Trombes and G. Montel, *Inorg. Nucl. Chem.*, **40**, 15 (1978).
10. H. Chaair, I. Mansouri, M. Heughebaert, and S. Nadir, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **173**, 163 (2001)
11. O. Britel, M. Hamad, H. Chaair, S. Belouafa, B. Sallek, and K. Digua, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **179**, 1857 (2004).

12. O. Britel, H. Hamad, H. Chaaïr, K. Digua, B. Sallek, and H. Oudadess, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **181**, 325 (2006).
13. T. V. Thamaraiselvi, K. Prabakaran, and S. Rajeswari. *Trends Biomater. Artif. Organs*, **19**(2), 81 (2006).
14. D. D. Lee, C. Rey, and M. Aiolova, U.S. Patent 5 683 461 (1997).
15. S. Belouafa, H. Chaaïr, K. Digua, H. Oudadess, B. Sallek, and H. Mountacer, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **181**, 337 (2006).
16. M. Mulholland, *J. Chem. Intell. Lab. Syst.*, **5**, 263 (1989).