

세파졸린이 인산칼슘 골시멘트의 물리적 특성 및 항균제의 항균작용에 미치는 영향

The Effect of Cefazolin on Mechanical Properties and Antibacterial Reactions of Calcium Phosphate Cement

권기대* · 장재석 · 이수호 · 이동호 · 이강식 · 황지효⁺ · 이희상 · 변성은

울산대학교 의과대학 서울아산병원 정형외과학교실, *강남 아산병원 정형외과, ⁺한림대학교 의과대학 강남 성심병원 정형외과학교실

목적: 인산칼슘 골시멘트에 세파졸린을 혼합했을 때의 기계적 특성 및 항균제의 항균 작용의 변화에 대해 알아보고자 한다.

대상 및 방법: 실험실에서 제조한 인산칼슘 시멘트에 다양한 양(0%, 5%, 10%, 15%, 20%)의 세파졸린 분말을 섞은 후 제조된 경화 용액인 알긴산 나트륨과 혼합하여 각각의 실험 목적에 맞는 몰드에 주입해 성형체를 만들었다. 이 성형체들에 대하여 결정상 변화를 확인하였고, 혼합 48시간 후 0.1 mm/sec의 crosshead speed와 3 mm의 압축 깊이로 압축하여 압축 강도 실험, 약물 방출 실험 및 황색 포도상 구균을 이용한 항균 실험을 하였다.

결과: 세파졸린이 혼합된 시멘트에서 전형적인 하이드록시 아파타이트 상이 관찰되었다. 세파졸린이 함유된 시멘트의 압축 강도가 더 높았다. 알긴산 나트륨은 2 wt% 및 4 wt%에서 가장 강한 압축 강도를 보였고, 6 wt%에서는 압축 강도가 오히려 낮아졌다. 약물 방출 실험에서는 1, 2, 3, 8일에 측정된 결과는 세파졸린 농도에 비례하여 방출되었고, 10일에는 방출되는 양이 농도에 따른 큰 차이가 없었다. 항균 검사에서는 세파졸린의 모든 용량에서 항균성을 보였으며 항생제 작용 거리는 항생제 농도에 비례하였다.

결론: 세파졸린의 혼합은 인산칼슘 시멘트의 기계적 특성에 영향을 미치었으며, 특히 10 wt%의 세파졸린을 추가할 경우 최적의 기계적 강도를 얻을 수 있었고, 항생제의 방출 및 항균 작용이 부정적인 영향을 받지 않고 효과적으로 적절하게 보존되고 있음을 관찰할 수 있었다.

색인단어: 인산칼슘 시멘트, 세파졸린, 압축 강도, 항균

서 론

관절 치환술 이후의 감염 발생률은 0.5~3%로 보고되고 있으며, 이는 인공관절 치환술 후 해리 다음으로 흔한 합병증으로 보고되고 있다.¹⁾ 전신적인 항생제 요법을 단독으로 쓰는 것과 ALBC (Antibiotic Loaded Bone Cement)를 단독으로 쓰는 것, 그리고 양자를 병용하여 쓰는 것의 효과에 대해서는 많은 논문이 나와 있고, 그 결과 또한 저자에 따라 매우 다르게 보고되고 있으나 일반적으로 ALBC를 사용하는 것이 인공관절 감염의 치료 성적을 높

인다고 미국 정형외과 학회가 결론을 내린 바 있다.²⁾ ALBC에 가장 많이 사용되는 시멘트는 polymethylmethacrylate (PMMA)로 항생제 혼합하여 사용할 경우 국소적으로 항생제의 농도를 높여 치료에는 도움을 주지만 기계적 강도가 낮아지는 등의 단점이 발생하는 것으로 알려져 있다.³⁻⁶⁾ 반면 현재 임상에서 사용 중인 인산칼슘 시멘트(calcium phosphate cement)의 경우 그 생체 친화성 및 비독성, 우수한 골전도(osteoconductivity)의 특징으로 인해 정형외과 영역에서는 주로 복합 골절, 골괴사, 골종양의 제거 등으로 인한 골 결손 부위를 채우는 골대체제(bone substitution material)로 많이 사용되고 있으며, 인공관절 치환술 시 금속과 골의 결합을 증진시키기 위한 외피(coating material) 및 금속주위의 충전물(filler material for gaps around implants)로 사용되기도 한다.⁷⁻⁹⁾

인산칼슘 시멘트는 인산칼슘 분말과 경화 용액의 수화 반응으로 인해 경화가 발생하며 이러한 수화 반응 이후의 경화를 이용

접수일 2010년 5월 30일 게재확정일 2011년 4월 10일

교신저자 이수호

서울시 송파구 아산병원길 86, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 정형외과

TEL 02-3010-3530, FAX 02-488-7877

E-mail shlee2@amc.seoul.kr

하여 생역학적으로 강도가 향상되는 시멘트를 만드는 연구가 활발히 이루어지고 있고, 다양한 조작과 첨가물에 의해 물리적 성질이 달라진다는 것이 밝혀지고 있다.^{10,11)} 특히 항생제가 혼합되면 하이드록시 아파타이트(hydroxyapatite, HA)의 성분 비율이 바뀌거나 경화까지의 시간의 단축 등으로 인해 압축 강도가 달라지는 것으로 알려져 있다.¹¹⁻¹⁴⁾ 본 연구는 1세대 세팔로스포린 계열의 항생제인 세파졸린 분말을 인산칼슘 시멘트에 다양한 농도로 첨가했을 때 관찰되는 압축 강도 변화 및 항균 작용 등을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 원료 분말 및 경화 용액 제조

본 연구에 사용된 인산칼슘 시멘트의 원료 분말은 실험실에서 제조한 α -TCP (α -Tricalcium phosphate), TTCP (Tetracalcium phosphate)와 시약급(Aldrich Co., USA)으로 구입한 DCPD (Dicalcium phosphate dehydrate)를 섞어서 사용하였고, 경화 용액은 알긴산 나트륨(sodium alginate)을 사용하였다. 경화 용액은 SHP 용액(Sodium hydrogen phosphate solution)을 만든 후, 다양한 양(2, 4, 6 wt%)의 알긴산 나트륨(Kanto Chemical Co., Tokyo, Japan)을 SHP 용액에 녹여서 만들었다.

2. 시멘트 합성 및 세파졸린 첨가

시멘트 합성에는 α -TCP:TTCP:DCPD를 60:20:20의 무게 비로 혼합 후, 여기에 무게 비율로 0%, 5%, 10%, 15%, 20%로 세파졸린(cefazolin, Dong-A Co., Korea)을 첨가한 후, 분액 비(Powder/Liquid ratio)를 2.0에 맞추어 경화 용액을 첨가하여 손으로 잘 섞은 후에 압축 강도 실험을 위해 10×10×10 mm의 몰드, 약물 방출 실험을 위해 직경 6 mm와 길이 12 mm의 원주형 몰드, 그리고 항균 실험을 위해 직경 6 mm와 길이 3 mm의 원주형 몰드에 채우고 실온에서 굳혔다(Table 1). 또한 합성된 시멘트의 경화 후 결정상 변화를 관찰하기 위해 X-선 회절 분석기(X-ray diffractometer, Rint 2200, Rigaku, Japan)를 사용하여 분석을 실시하였으며 미세 구조 분석을 위하여 파단면을 주사 전자 현미경(SEM : Scanning

Electron Microscope, Jeol, Japan)을 이용하여 관찰하였다.

3. 압축 강도 실험

각각 5%, 10%, 15%, 20%로 세파졸린을 첨가한 시멘트를 10×10×10 mm의 몰드에 굳히고, 혼합 후 48시간 후의 압축 강도를 INSTRON 8874 (Instron, UK)를 이용하여 0.1 mm/sec의 crosshead speed와 3 mm의 압축 깊이로 압축 실험을 하였으며, 압축 강도는 단위 면적당 압력으로 Instron Serise IX Software (Instron, UK)를 사용하여 값을 구하였으며 각 측정치는 t-검정법을 이용하여 그 유의성을 판정하였다.

4. 약물 방출 실험

시멘트에 함유된 세파졸린의 약물 방출 속도 및 방출량을 측정하기 위하여 각각 5, 10, 15, 20%의 세파졸린이 첨가된 시멘트를 직경 6 mm와 길이 12 mm의 원주형으로 굳히고, 이에 대하여 HPLC (High-Pressure liquid chromatography, Alliance Waters. 2690, Waters Co., USA) 분석기를 이용하여 시간에 따른 약물 방출량을 1, 2, 3, 8, 10일에 대하여 측정하였다. 모든 분석은 실온에서 시행하였으며 데이터 처리 장치로는 Millennium software (Waters Co., USA)를 이용하였다.

5. 항균 실험

항균 기능 유지 여부를 확인하기 위해서 황색 포도상 구균(Staphylococcus aureus) ATCC (American Tissue Culture Company) 25923 균을 배양한 플레이트에 각각 5%, 10%, 15%, 20%의 항생제가 함유된 시멘트 원주를 올려 균이 자라지 못하는 길이를 측정하는 방법과 살아있는 균의 CFU (colony forming unit)를 측정하는 방법을 사용하였다.

결 과

1. X-선 회절분석기를 이용한 분석 결과

실험실에서 제조된 α -TCP와 TTCP는 제조 뒤 X-선 회절분석기를 이용한 성분 분석 결과, 이차상인 CaO나 β -TCP 등의 불순물은 검출되지 않았으며, 순수한 성분의 α -TCP와 TTCP를 나타내는 peak를 확인할 수 있었다(Fig. 1). 또한 3 성분계 인산칼슘 시멘트를 경화 용액과 섞어서 수화시킨 후 하이드록시 아파타이트(HA, hydroxyapatite) 상으로의 전환을 X-선 회절분석기를 이용하여 관찰한 결과 세파졸린이 함유된 군에서 하이드록시 아파타이트 상으로의 변환이 항생제를 함유하지 않은 대조군보다 상대적으로 높게 나타난 반면, 대조군에서는 α -TCP상이 상대적으로 높게 확인되었다(Fig. 2).

주사 현미경을 이용한 미세 조직 관찰에서 세파졸린이 첨가된 군에서는 균일하게 잘 발달된 하이드록시 아파타이트 상들이 관

Table 1. Data of Composition of Control and Experimental Group

	Powder	Concentration of cefazolin (wt%)	Concentration of sodium alginate (wt%)
Control	Balanced	0	2, 4, 6
5 wt% cefazolin	Balanced	5	2, 4, 6
10 wt% cefazolin	Balanced	10	2, 4, 6
15 wt% cefazolin	Balanced	15	2, 4, 6
20 wt% cefazolin	Balanced	20	2, 4, 6

세파졸린이 인산칼슘 골시멘트의 물리적 특성 및 항균제의 항균작용에 미치는 영향

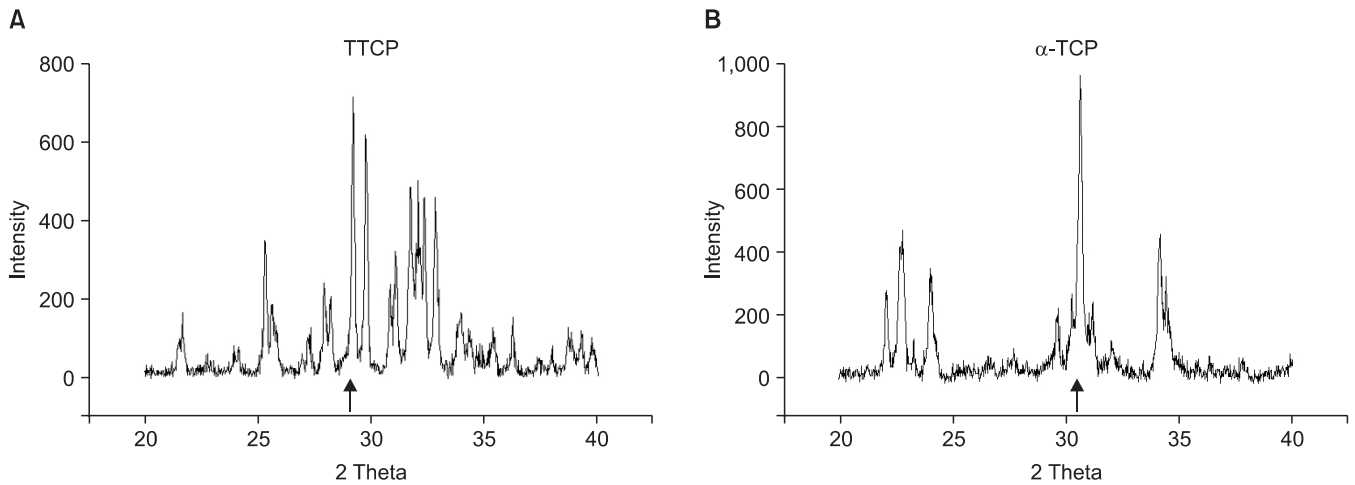


Figure 1. X-ray diffraction patterns of TTCP (A) and α -TCP (B) synthesized by sol-gel process. They showed typical pattern without secondary phase CaO or β -TCP. TTCP, Tetracalcium phosphate; α -TCP, α -tricalcium phosphate.

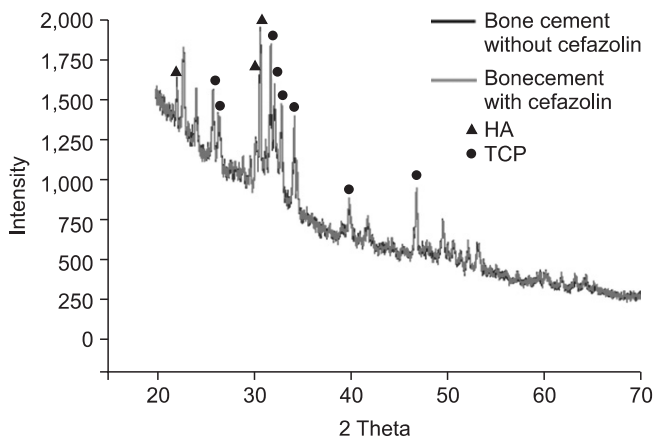


Figure 2. X-ray diffraction patterns of the cement without (black line) and with cefazolin (gray line). The former showed less HA pattern, but the latter, more HA pattern. HA, hydroxyapatite; TCP, tricalcium phosphate.

찰되었으며, 대조군에서는 상대적으로 하이드록시 아파타이트 상의 양이 적었고 그 크기 또한 작았다(Fig. 3).

2. 압축 강도 실험

대조군과 비교한 압축 강도의 변화는 대조군은 약 25 MPa의 강도를 보인 반면, 5% 세파졸린 혼합 시멘트에서는 강도가 낮아졌고 (12 MPa), 10% cefazolin 혼합 시멘트에서는 대조군보다 약 2배인 55 MPa의 가장 강한 강도를 보였으며, 15% 및 20% 세파졸린 혼합 시멘트에서는 각각 42 MPa 및 35 MPa를 보이고 통계적으로 유의한(p-value=0.001) 차이를 보였다(Fig. 4).

세파졸린 혼합을 10%로 고정하고 경화 용액인 알긴산 나트륨의 함량에 따른 강도의 변화를 보면 2 wt%와 4 wt%의 알긴산 나트륨 함량에서는 강도의 차이가 거의 없이 약 55 및 54 MPa를 보였으나, 6 wt%의 알긴산 나트륨 함량에서는 오히려 36 MPa로 강도가 낮아졌다(Fig. 5).

3. 약물 방출 실험

약물 방출 실험의 결과 1, 2, 3, 8일에는 세파졸린 농도에 비례하여 약물이 방출되었고, 10일에는 방출되는 양이 농도에 따른 큰 차이가 없었다(Fig. 6).

4. 항균 실험

항균 검사에서는 농도에 따라 항생제 작용 거리가 비례하는 소견을 보였고(Table 2, Fig. 7), 12시간 동안 황색 포도상 구균을 배양한 플레이트에서 활성의 측정시 대조군을 제외한 모든 농도의 세파졸린에서 항균성을 보였다(Table 3, Fig. 8).

고 찰

현재 ALBC에 가장 많이 사용되는 시멘트는 PMMA로 분자식은 $(C_5O_2H_8)_n$ 인데 산소 원자가 두 개로 이루어져 있다. 산소 원자 하나는 탄소와 이중 결합을 이루고 있고 다른 하나의 산소 원자는 탄소 원자 및 탄화수소($-CH_3$)와 단일 결합을 이루며 밀도는 1.19 g/cm^3 이고 녹는점은 $130-140^\circ\text{C}$, 끓는점은 200°C 이다.^{1,10,15} PMMA는 화학 공업 분야에서 1843년에 처음 만들어진 물질로 1950년 Judet이 고관절 퇴행성 관절염에 처음으로 PMMA를 이용하여 관절성형술을 시도한 이래 발전을 거듭해 왔다.¹⁶ 1960년대에 들어 Charnley¹⁷가 고관절 인공 관절 치환술에서 비구절과 대퇴 스템의 고정에 본격 사용한 이래 현재까지 정형외과 수술에서 대단히 중요한 역할을 담당해 오고 있다.

1970년에 Buchholz와 Engelbrecht¹⁸가 처음으로 감염된 인공 관절 수술 환자에서 겐타마이신(gentamicin)을 섞은 PMMA를 사용한 이래, 항생제 혼합 시멘트에 대한 연구와 발전이 거듭되어 영국, 서유럽 및 스칸디나비아 지역에서는 감염에 대한 예방적인 의미로 인공 관절 수술의 첫 수술(index operation)에서도 항생제 혼합 시멘트가 사용되고 있다.¹¹ 미국 식약청에서는 2003년에

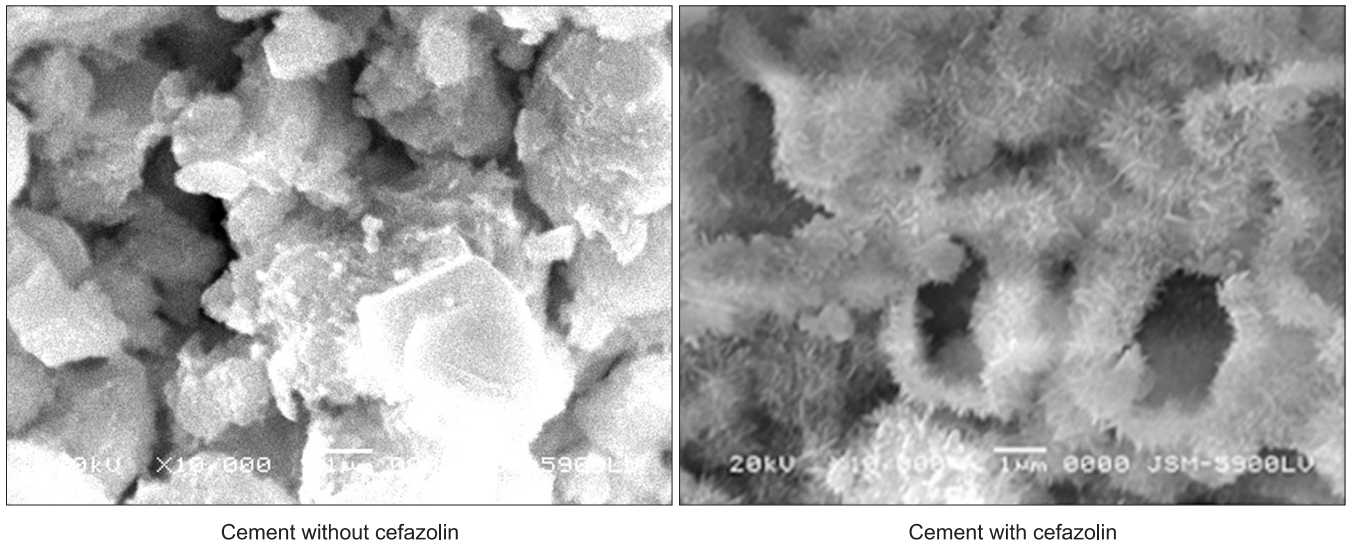


Figure 3. Scanning electron micrographs of hydroxyapatite in the cement without and with cefazolin. The former showed initiation of nucleus formation on the surface and the latter showed a lot of chestnut bur-like appearance of typical hydroxyapatite.

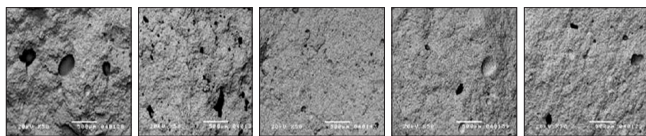
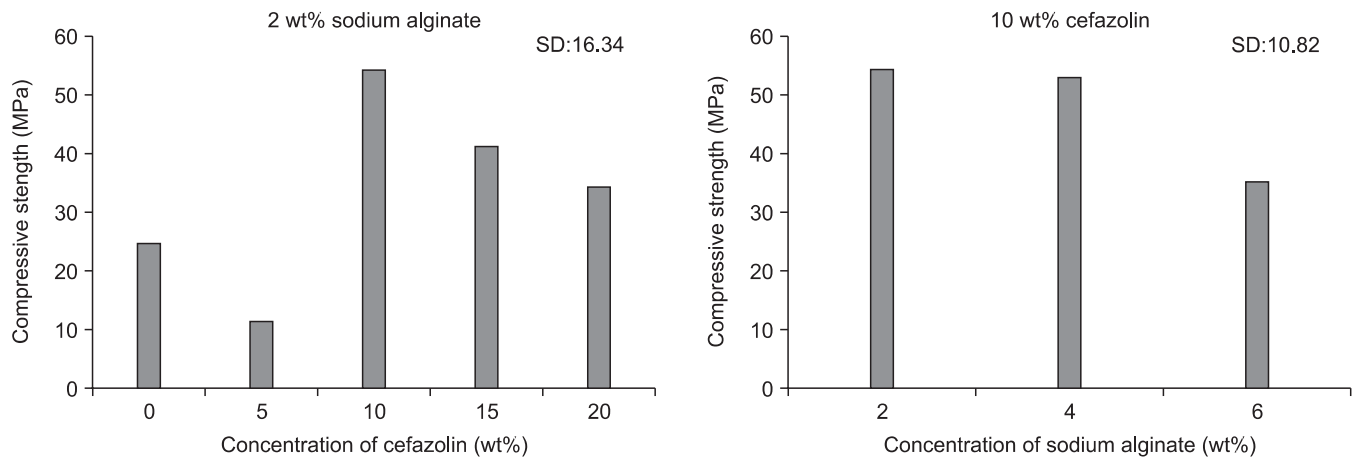


Figure 4. Change of compressive strength in proportion to concentration of cefazolin. Under 2 wt% sodium alginate, the compressive strength of the cement mixed with cefazolin was higher than that of the cement without cefazolin except when mixed with 5 wt% cefazolin. In particular, the cement contained 10 wt% cefazolin showed the highest compressive strength of 55 MPa.

인공 관절 감염에서 시행되는 2단계 재치환술(2-stage revisional arthroplasty)에서 겐타마이신(gentamicin), 토브라마이신(tobramycin) 및 반코마이신(vancomycin) 등 세 종류의 ALBC의 사용을 허가하였다. PMMA에 항생제 등이 혼합되었을 때의 물리적인 변화에 대한 연구는 많은데 섞는 항생제의 종류, 양, 섞는 방법, 첨가물, 입자의 크기, 분액 비 등에 따른 물리적인 성질에 차이가 있

Figure 5. Change of the compressive strength in proportion to concentration of sodium alginate. Under 10 wt% cefazolin, it showed the maximum compressive strength at 2 and 4 wt% sodium alginate, but decreased at 6 wt%.

지만, 항생제를 섞었을 때 초기에 물리적인 강도가 약해지고 시간에 따라 물리적인 강도가 더욱 약해지는 것으로 널리 알려져 있다.³⁻⁶⁾ 인산칼슘 시멘트는 뛰어난 생체 조직 반응을 보이며, 골 전도 및 골삽입(osseointegration)이 좋고, 전체 부피의 소실 없이 천천히 골로 대체된다고 알려져 있는데⁹⁾ 이러한 특성을 보이는 데 관여하는 가장 중요한 미세 구조물이 하이드록시 아파타이트이다.^{2,19)} 치과 영역에서는 활발히 이용되고 있는데 비해 정형외과 영역에서는 골 결손 부위를 채우는데 주로 사용되고 있으며 특히 인공 관절 분야에서는 계면(interface)의 상호감입교합(interdigitation)을 증가시킬 목적으로 재치환술에 주로 사용되고 있다.^{5,6,7,20)} 시멘트의 물리적인 성질을 크게 압박력, 장력 두 가지 요소로 파

세파졸린이 인산칼슘 골시멘트의 물리적 특성 및 항균제의 항균작용에 미치는 영향

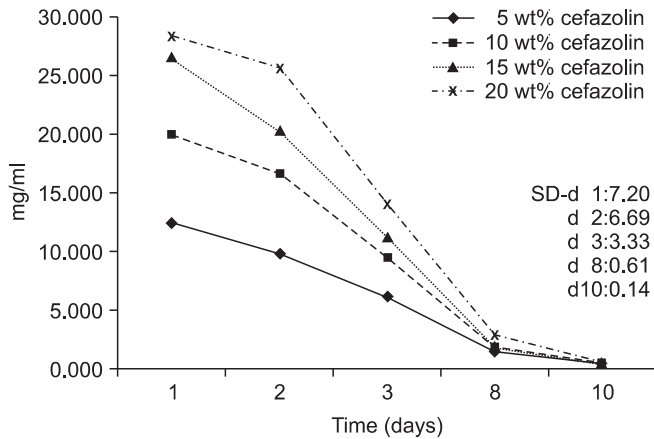


Figure 6. Results of cefazolin release test. Cefazolin was released in proportion to the concentration for the first 8 days in the drug releasing test and then the similar dosage was released until the tenth day. SD, standard deviation; d, day.

약했을 때 인산칼슘 시멘트의 압박력은 정상 뼈보다 의미있게 높은²¹⁾ 반면 장력은 매우 낮은 특징을 가지고 있다.⁸⁾ 시멘트 내 기공의 지름은 대개 8-12 μm 로 시멘트 경화 후 전체 부피의 40% 정도가 기공을 형성하고 있다.^{1,6,10-12,15,16,22-28)} 일반적으로 인산칼슘의 장력은 6-10 MPa로 만약에 기공률을 0%로 만들 수 있으면 장력은 103 MPa로 증가될 수 있다.²⁸⁾ 인산칼슘 시멘트의 경우 가장 흔히 혼합되는 항생제는 테트라사이클린(tetracycline)으로서, Ratier

Table 2. The Acting Zone in Proportion to Concentration of Cefazolin at the Plate of *Staphylococcus Aureus* ATCC 25923

Concentration of cefazolin (wt%)	0	5	10	15	20
Acting zone by radius (mm)	0	4.5	4.8	5.2	5.3

ATCC, American Tissue Culuture Company.

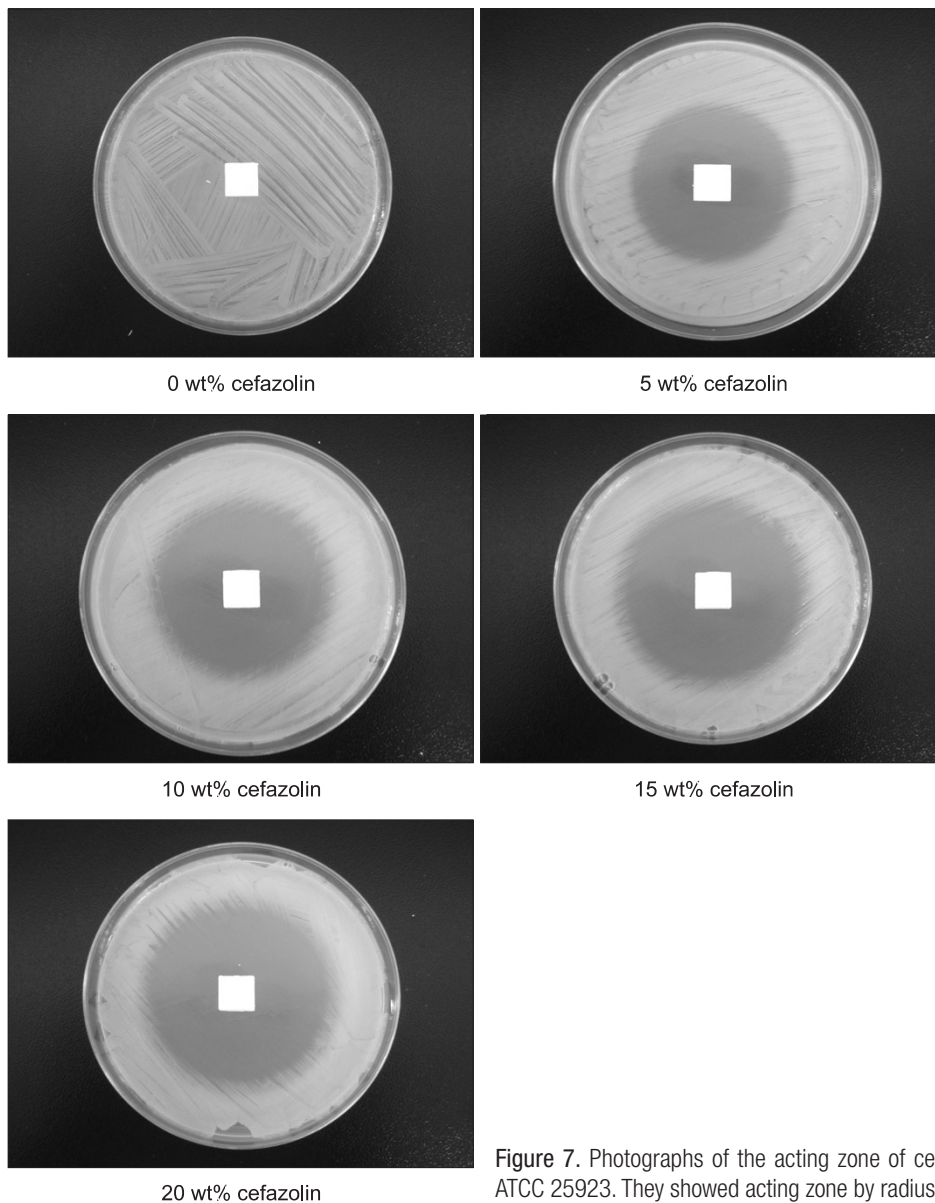


Figure 7. Photographs of the acting zone of cefazolin at the plate of *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. They showed acting zone by radius at each concentration of cefazolin.

Table 3. The Colony Forming Unit at the Culture Tube Containing Cement and Staphylococcus Aureus ATCC 25923

Concentration of cefazolin (wt%)	Colony numbers (CFU/ml)				
	0 h	3 h	6 h	9 h	12 h
0	2.4E+07	4.0E+08	1.3E+09	9.0E+08	8.0E+08
5	2.0E+07	8.0E+06	5.0E+06	0.0E+00	0.0E+00
10	2.2E+07	5.0E+06	2.0E+06	0.0E+00	0.0E+00
15	2.2E+07	3.0E+06	1.0E+06	0.0E+00	0.0E+00
20	2.5E+07	0.0E+00	0.0E+00	0.0E+00	0.0E+00

ATCC, American Tissue Culuture Company; CFU, colony forming unit.

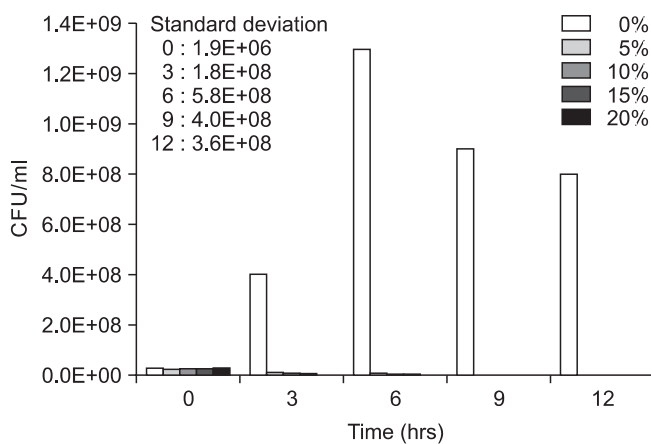


Figure 8. The histogram of colony forming unit at the culture tube containing cement and Staphylococcus aureus ATCC 25923. Antibacterial effect was detected at all dosages except control group. ATCC, American Tissue Culuture Company; CFU, colony forming unit.

등¹²⁾은 테트라사이클린은 스폰지 형태로 되어 있는 인산칼슘 시멘트에 흡수되며 경화기에 1 wt% 농도로 첨가 시 압축 강도가 낮아진 반면 황산칼슘(calcium sulphate) 용액에 처리한 7 wt% 테트라사이클린을 첨가했을 때는 압축 강도가 호전되었고 항균 작용도 유지된다고 보고하였다. 본 연구에서는 5 wt% 세파졸린을 제외한 모든 농도에서 세파졸린이 혼합되지 않은 대조군보다 강한 압축 강도를 얻을 수 있었으며, 특히 10 wt% 세파졸린을 혼합 사용 시 가장 강한 강도를 보임을 알 수 있었다. 이는 기존 시멘트와 달리 어떠한 기전에 의해 강도가 증가되었음을 시사하는 소견이다. 전자 현미경을 이용한 미세 조직 관찰에서 세파졸린을 첨가한 군에서 전이된 수산화인회석 상이 더 많이 관찰됨을 볼 수 있었는데, 수산화인회석은 앞서 기술했듯이 골전도 및 골삽입이 좋고 생체 반응이 좋은 성질의^{1,19)} 물질이므로 세파졸린을 첨가한 군이 생체 조직 반응 및 골전도가 좋아졌을 것이라는 추정을 가능하게 한다. 통상의 인산칼슘 시멘트(conventional CPC, c-CPC)는 액상에서 물과 반응하면 37°C에서 30분 이내에 calcium deficient hydroxyapatite 혹은 octacalcium phosphate를 형성하면서 경화되고, 급속형(fast-setting CPC, FSCPC)에서는 인산 나트륨(sodium

phosphate)과 반응하여 약 5 분 이내에 경화된다. 이러한 급속형에 알긴산 나트륨 경화 용액 또는 chitosan을 첨가하거나 통상의 인산칼슘 시멘트에 carboxymethylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose 혹은 chitosan 등을 첨가하면 시멘트 반죽 상태의 wash-out저항을 증가시켜 압축 강도를 높일 수 있다.²¹⁾ 약물 방출과 관련하여 Raiter 등¹²⁾은 인산칼슘 시멘트와 테트라사이클린을 섞은 시멘트에서 테트라사이클린의 방출은 6일경까지 서서히 방출량이 줄다가 그 이후부터는 어느 정도 평형을 이루는 모습을 보인다고 했는데, 본 연구에서는 세파졸린과 혼합한 시멘트의 약물 방출 실험 결과 8일까지는 그 농도에 비례하여 방출되었고, 그 후 10일까지는 방출이 유지된 양상을 보이는 등 거의 일치하는 소견을 보였다. 세파졸린의 황색 포도상 구균에 대한 MIC는 실험실, 첨가제 및 pH 등에 따라 0.1-0.4 $\mu\text{m/ml}$ 로 보고되어 있는데,^{29,30)} 본 실험에서는 디자인상 항생제의 MIC 측정은 시행하지 않았으나, 모든 항생제 농도에서 항생제의 항균성이 유지되고 그 항균 작용의 정도가 농도에 비례함을 확인할 수 있었던 바 이는 시멘트와 항생제의 혼합에 의해 항생제의 항균 작용이 감소하거나 없어지는는 않았다는 점을 입증한 것으로 생각된다. 이번 실험은 인산칼슘 시멘트와 세파졸린이 섞였을 때 항생제의 방출과 항균 작용이 유지된 상태에서 물리적인 성질이 오히려 강해졌다는 것을 확인한 데 있지만 다소 제한점을 갖고 있다고 할 수 있다. 즉 이번 실험에서는 다루어지지 않은 시멘트의 장력 및 회전력에 대한 추가적인 실험, 시멘트의 물리적인 성질이 장기간 유지되는지, 인산칼슘 시멘트의 장점인 높은 골전도, 생체 이용성 등이 유지되는지 등에 대한 연구가 뒤따라야 할 것으로 보인다.

결론

세파졸린의 혼합은 인산칼슘 시멘트의 기계적 특성에 영향을 미치지었으며, 특히 10 wt%의 세파졸린을 추가할 경우 최적의 기계적 강도를 얻을 수 있었고, 항생제의 방출 및 항균 작용이 부정적인 영향을 받지 않고 효과적으로 적절하게 보존되고 있음을 관찰할 수 있었다. 이는 임상적으로 감염 조절을 위해 시멘트와 항생제 혼합체를 계면에 사용할 경우 매우 유익한 치료 사양이 될 수 있

음을 시사하는 소견이다.

참고문헌

1. Davies JP, Harris WH. Optimization and comparison of three vacuum mixing systems for porosity reduction of Simplex P cement. *Clin Orthop Relat Res*. 1990;254:261-9.
2. Bruijn JD, Seelen JL, Feenstra RM, Hansen BE, Bernoski FP. Failure of the Mecring screw-ring acetabular component in total hip arthroplasty. A three to seven-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Am*. 1995;77:760-6.
3. Armstrong MS, Spencer RF, Cunningham JL, Gheduzzi S, Miles AW, Learmonth ID. Mechanical characteristics of antibiotic-laden bone cement. *Acta Orthop Scand*. 2002;73:688-90.
4. Baleani M, Cristofolini L, Minari C, Toni A. Fatigue strength of PMMA bone cement mixed with gentamicin and barium sulphate vs pure PMMA. *Proc Inst Mech Eng H*. 2003;217:9-12.
5. Dunne NJ, Hill J, McAfee P, Kirkpatrick R, Patrick S, Tunney M. Incorporation of large amounts of gentamicin sulphate into acrylic bone cement: effect on handling and mechanical properties, antibiotic release, and biofilm formation. *Proc Inst Mech Eng H*. 2008;222:355-65.
6. He Y, Trotignon JP, Loty B, Tcharkhtchi A, Verdu J. Effect of antibiotics on the properties of poly(methylmethacrylate)-based bone cement. *J Biomed Mater Res*. 2002;63:800-6.
7. Dorozhkin SV, Epple M. Biological and medical significance of calcium phosphates. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2002;41:3130-46.
8. Ambard AJ, Mueninghoff L. Calcium phosphate cement: review of mechanical and biological properties. *J Prosthodont*. 2006;15:321-8.
9. Comuzzi L, Ooms E, Jansen JA. Injectable calcium phosphate cement as a filler for bone defects around oral implants: an experimental study in goats. *Clin Oral Implants Res*. 2002;13:304-11.
10. Davies JP, O'Connor DO, Burke DW, Harris WH. Influence of antibiotic impregnation on the fatigue life of Simplex P and Palacos R acrylic bone cements, with and without centrifugation. *J Biome Mater Res*. 1989;23:379-97.
11. Davies JP, O'Connor DO, Greer JA, Harris WH. Comparison of the mechanical properties of Simplex P, Zimmer Regular, and LVC bone cements. *J Biomed Mater Res*. 1987;21:719-30.
12. Ratier A, Gibson IR, Best SM, Freche M, Lacout JL, Rodriguez F. Setting characteristics and mechanical behaviour of a calcium phosphate bone cement containing tetracycline. *Biomaterials*. 2001;22:897-901.
13. Ratier A, Freche M, Lacout JL, Rodriguez F. Behaviour of an injectable calcium phosphate cement with added tetracycline. *Int J Pharm*. 2004;274:261-8.
14. Duncan CP, Masri BA. The role of antibiotic-loaded cement in the treatment an infection after a hip replacement. *J Bone Joint Surg Am*. 1994;76:1742-51.
15. Webb JC, Spencer RF. The role of polymethylmethacrylate bone cement in modern orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Br*. 2007;89:851-7.
16. Carter DR, Gates EI, Harris WH. Strain-controlled fatigue of acrylic bone cement. *J Biomed Mater Res*. 1982;16:647-57.
17. Charnley J. Acrylic cement in orthopaedic surgery. Baltimore: Williams and Wilkins; 1970.
18. Buchholz HW, Engelbrecht H. Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins. *Chirurg*. 1970;41:511-5.
19. Czitrom AA, Keating S, Gross AE. The viability of articular cartilage in fresh osteochondral allografts after clinical transplantation. *J Bone Joint Surg Am*. 1990;72:574-81.
20. Costantino PD, Friedman CD, Jones K, Chow LC, Sisson GA. Experimental hydroxyapatite cement cranioplasty. *Plast Reconstr Surg*. 1992;90:174-85.
21. Ikenaga M, Hardouin P, Lemaître J, Andrianjatovo H, Flautre B. Biomechanical characterization of a biodegradable calcium phosphate hydraulic cement: a comparison with porous biphasic calcium phosphate ceramics. *J Biomed Mater Res*. 1998;40:139-44.
22. Davies JP, Burke DW, O'Connor DO, Harris WH. Comparison of the fatigue characteristics of centrifuged and uncentrifuged Simplex P bone cement. *J Orthop Res*. 1987;5:366-71.
23. Davies JP, O'Connor DO, Burke DW, Jasty M, Harris WH. The effect of centrifugation on the fatigue life of bone cement in the presence of surface irregularities. *Clin Orthop Relat Res*. 1988;229:156-61.
24. Jasty M, Davies JP, O'Connor DO, Burke DW, Harrigan TP, Harris WH. Porosity of various preparations of acrylic bone cements. *Clin Orthop Relat Res*. 1990;259:122-9.
25. Gates EI, Carter DR, Harris WH. Comparative fatigue behavior of different bone cements. *Clin Orthop Relat Res*. 1984;189:294-9.
26. Gates EI, Carter DR, Harris WH. Tensile fatigue failure of

- acrylic bone cement. *J Biomech Eng.* 1983;105:393-7.
27. Hendriks JG, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Backgrounds of antibiotic-loaded bone cement and prosthesis-related infection. *Biomaterials.* 2004;25:545-56.
28. Ishikawa K, Asaoka K. Estimation of ideal mechanical strength and critical porosity of calcium phosphate cement. *J Biomed Mater Res.* 1995;29:1537-43.
29. Carlsson AS, Gentz CF. Mechanical loosening of the femoral head prosthesis in the Charnley total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1980;147:262-70.
30. Elizabeth DH, Laurie BH, John RH, John CR. Increased killing of staphylococci and calcium phosphate hydraulic cement. *J Biomed Mater Res.* 1998;140:139-44.

The Effect of Cefazolin on Mechanical Properties and Antibacterial Reactions of Calcium Phosphate Cement

Ki-Dae Kwon, M.D.^{*}, Jae-Suk Chang, M.D., Soo-Ho Lee, M.D., Dong-Ho Lee, M.D.,
Kang-Sik Lee, Ph.D., Ji-Hyo Hwang, M.D.[†], Hee-Sang Lee, M.D., and Seong-Eun Byun, M.D.
Department of Orthopedic Surgery, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, ^{}Kangnam Asan Hospital,
[†]Kangnam Sacred Heart Hospital, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea*

Purpose: The purpose of this study is to evaluate the change of mechanical properties and the effect of antibacterial reactions in calcium phosphate cement (CPC) mixed with cefazolin.

Materials and Methods: We made CPC and a sodium alginate solution and we mixed in variable dosages of cefazolin and then we made a standard sized cement mold. With that we performed compression stress tests, drug releasing tests and antibacterial tests.

Results: We found the typical appearance of hydroxyapatite (HA) in the cement mixed with cefazolin. The compressive strength of the cement mixed with cefazolin was higher than that of the cement not mixed with cefazolin and the higher strength cement had a smaller pore size and less porosity. The sodium alginate solution showed the maximum compressive strength at 2 & 4 wt%, but this was decreased at 6 wt%. Cefazolin was released in proportion to the concentration for the first 8 days on the drug releasing test and then a similar amount was released until the tenth day. An antibacterial effect was detected at all dosages of cefazolin on the antibacterial test.

Conclusion: The compressive strength of the cement mixed with cefazolin was higher than that of the cement not mixed with cefazolin. The drug was released from the cement in a proper fashion and the antibacterial effect was preserved.

Key words: calcium phosphate cement, cefazolin, compressive strength, antibacterial

Received May 30, 2010 Accepted April 10, 2011

Correspondence to: Soo-Ho Lee, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, 86, Asanbyeongwon-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

TEL: +82-2-3010-3530 FAX: +82-2-488-7877 E-mail: shlee2@amc.seoul.kr