

# Penicillin G Potassium 주사액 조제 후 보관방법에 따른 안정성

장명순 · 신현택 · 서옥경 · 이숙향  
숙명여자대학교 임상약학대학원

## The Stability of Penicillin G Potassium Injection after Reconstitution in Various Storage Conditions

Myung Soon Chang, Hyun Taek Shin, Ok Kyung Suh, and Suk Hyang Lee

Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University  
Chungpa-Dong 2-Ka, Youngsan-Ku, Seoul 140-742, Korea

The stability of penicillin G potassium injection after reconstitution was evaluated in two different diluents of sodium chloride 0.9% and dextrose 5% in water stored at room temperature or refrigerated condition. The concentrations of penicillin G, stored for 24 hours at room temperature or for 10 days at refrigerated condition, were determined by HPLC. Also the pHs of the reconstituted solutions were monitored. The concentrations and pHs of penicillin G potassium 500,000 U/ml injection after reconstitution gradually decreased in all conditions. Stored at room temperature after reconstitution, a new peak which suspected as degradation products of penicillin G was detected in 5 hours in sodium chloride 0.9%, 4 hours in dextrose 5% in water. At refrigerated condition, the new peak was detected in 4 days in both sodium chloride 0.9% and dextrose 5% in water. The degradation products of penicillin G allergy have been thought to be one of the substances responsible for evoking allergic reactions. In conclusion, the penicillin G potassium 500,000U/ml injection after reconstitution was stable for 4 hours in sodium chloride 0.9%, 3 hours in dextrose 5% in water solution at room temperature. At refrigerated condition, both solutions were stable for 3 days after reconstitution. (Kor. J. Clin. Pharm. 1999; 9(1): 71-76)

□ Keywords - Penicillin G potassium, Stability, Sodium chloride 0.9%, Dextrose 5% in water, Storage, Allergy

Penicillins은 천연 또는 반합성 penicillin으로 분류되며 다른  $\beta$ -lactam계 항생제와 마찬가지로 세균의 cytoplasmic membrane에 존재하는 penicillin-binding protein(carboxypeptidase, endopeptidase, transpeptidase)과 비가역적으로 결합하여 세균 세포벽의 mucopeptide 합성을 억제시킴으로써 항균작용을 나타낸다. Penicillin G는 benzathine, procaine, potassium, sodium염으로 사용되고 있으며, penicillin G 및 그 염의 함량 표시는 중량보다는 unit를 사용한다.<sup>1)</sup> 미국의 경우 주사용 penicillin G potassium 1 mg은 1355-1596 U

에 해당하고 76.3-89.8%의 penicillin G 및 0.15% 이하의 구연산을 함유한 구연산 나트륨 4.5%로 완충화되어 있다.<sup>1-3)</sup> 일반적으로 주사용 penicillin G potassium은 penicillin G 1 million unit당 1.68 mEq의 potassium 및 0.3 mEq의 sodium을 함유하고 있다.<sup>1)</sup>

$\beta$ -lactam계 항생제(penicillins 및 cephalosporins)는 일부 투여환자에서 알레르기 등 과민반응을 나타낸다. Penicillin의 antigenic determinant로는 penicilloamide group(penicilloyl poly-L-lysine), penicillenic acid, penicilloic acid, penamaldic acid, penicillamine, 6-aminopenicillanic acid, penillic acid, penilloic acid 등이 있으며, 이 물질들은 penicillin 주사액 조제 후 보관시 분해되어 생성되며, *in vivo*에서 단백질과 결합하여 polymer를 형성함으로써 알레르기를 일으킨다

교신저자: 장명순  
138-169 서울시 송파구 가락본동 94번지  
근화제약 개발부  
TEL. 02-431-3100(534), FAX. 02-443-5757

고 하였다.<sup>4,11)</sup> 완충화 된 주사액의 경우에는 polymer 형성이 감소되는 경향을 나타낸다고 보고되었다.<sup>12)</sup>

수용액 상태에서 benzylpenicillin은 불안정하여 쉽게 가수분해된다. Benzylpenicillin의 주요 분해산물로는 benzylpenicillenic acid, benzylpenicilloic acid, benzylpenilloic acid, benzylpenamaldic acid, benzylpenillic acid, penicillamine 등이 있으며, 이 물질들은 산성을 띠어 용액의 pH를 감소시킨다. Benzylpenicillenic acid는 benzylpenicillin의 이성체로서 수용액 상태에서 매우 불안정하여 바로 benzylpenicilloic acid로 전환된다.<sup>13-16)</sup>

수용액에서의 penicillin G potassium 분해율은 pH,<sup>17,18)</sup> 온도,<sup>18)</sup> 완충액,<sup>19)</sup> Cu<sup>++</sup>,<sup>20,21)</sup> 알칼리 금속염,<sup>22)</sup> imidazole<sup>23)</sup> 등에 영향을 받는다.

Penicillin G potassium을 주사용수, 5% 포도당 및 생리식염수 주사액으로 조제한 주사액의 pH는 6.0-7.0을 나타내며, penicillin G의 역가는 pH 5.5이하나 8.0이상에서 급격히 감소된다. 그러나 구연산 완충제 존재시에는 대부분의 정맥주사 용액과 혼화시에도 적절한 pH 범위를 유지시켜 준다.<sup>24)</sup>

Penicillin G potassium 주사액은 조제 후 실온에서 24시간, 냉장(2-8℃)에서는 7일간 안정하다고 되어 있다.<sup>1,24,25)</sup> Elizabeth Nicholas 등의 penicillin G potassium을 310 mg/ml 농도로 조제한 주사액의 안정성 보고에 의하면, 실온 및 냉장 보관 후 24, 72시간째에 reversed-phase high-performance liquid chromatography로 분석한 결과 실온 보관한 경우에서 24시간째에 새로운 피이크가 관찰되었으며, 이 경향은 72 시간째에 더 두드러지게 나타났다. 한편, 냉장 보관한 경우에는 새로운 피이크가 현저하게 감소되는 경향을 나타내었다. 두 조건 모두에서 함량에는 별 변화가 없었으나, 새로운 피이크가 antigen으로서의 가능성은 배제할 수 없으며, 이 물질은 알레르기 반응을 일으킬 수 있다고 보고하였다.<sup>26)</sup> Penicillin G potassium 주사액 조제 후 냉동보관에 대한 L. K. Shoup 등의 연구에 의하면 1,000,000 U/ml의 농도로 조제한 후 -18℃에 보관할 경우 12주간 안정하다고 하였다.<sup>27)</sup> Allen Aisenstein 등의 연구에 의하면 500,000 U/ml의 농도로 조제한 주사액을 -20℃에서 5주간 냉동 보관한 후에 실온에서 해동시켜 역가를 측정된 결과 조제 직후의 주사액과 별다른 차이를 보이지 않았다.<sup>28)</sup>

Penicillin G potassium 주사액은 조제 후 시간이 경과됨에 따라, 특히 고농도 조제 후 실온에서 보관했을 경우, 생성되는 분해산물은 혈중 단백질과 polymer를

형성하여 환자에게 투여시 과민반응을 일으킬 가능성이 크므로 주사액 조제 후 바로 사용하거나 냉장 보관하는 것이 권장되고 있다.

Penicillin G potassium은 현재 국내에서 완충화 되지 않은 5,000,000 U 제품으로 시판되고 있으며, 병원에서는 흔히 0.9% 생리식염수 및 5% 포도당 주사액 등에 녹여 500,000 U/ml 농도로 조제하여 사용하고 있다. 그러나 이 주사액에 대한 안정성이 명확하게 확립되어 있지 않아 환자에게 투여시 안전성을 확보하기 어렵다. 이에 국내에서 시판되고 있는 penicillin G potassium 주사액 조제 후의 안정성에 대한 연구가 필요하다.

본 연구에서는 국내에서 시판되고 있는 penicillin G potassium 5,000,000U 주사제를 병원에서 주사액 조제시 흔히 사용되는 0.9% 생리식염수 및 5% 포도당 주사액으로 500,000 U/ml 농도로 조제한 후 실온에서 24시간, 냉장에서 10일간 보관하여 시간이 경과함에 따라 함량변화를 HPLC로 측정하고 pH변화를 관찰함으로써 주사액 조제 후 이의 안정성을 확립하고자 하였다.

## 실험방법

### 검체의 조제방법

상용표준물질로서 penicillin G potassium (potency 1590 U/mg) 샘플로 penicillin G potassium을 근화제약으로부터 제공받았으며, sodium chloride 0.9% 및 dextrose 5% in water는 중외제약 제품을 사용하였다.

Penicillin G potassium 5,000,000 U에 0.9% 생리식염수 및 5% 포도당 주사액을 가하여 500,000 U/ml 농도로 무균적으로 조제한 다음 각 용액에 대하여 10개의 바이알에 10 ml씩 취하여 24시간 실온 보관하였고, 11개의 바이알에 10 ml씩 취하여 10일간 냉장 보관하였다. 이후 실온 보관한 시료는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 18, 24시간 경과 후, 냉장 보관한 시료는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10일 경과 후에 관찰시마다 각 용액에 대하여 각각 1개씩의 바이알을 취해 pH를 측정하였다. 함량 분석은 시료에 물을 가해 1,000 U/ml 농도로 희석하여 3개의 검체를 만든 후 각 검체 10 µl를 HPLC에 주입하여 1회 분석하였다.

### High Pressure Liquid Chromatography 분석

HPLC system는 Rheodyne injector(Rheodyne, USA), Waters 501 HPLC Pump(Waters, USA), Waters 486

Tunable Absorbance Detector(Waters, USA), Waters 746 Data Module Integrator(Waters, USA),  $C_{18}$  reversed-phase column(4.6×150 mm)를 pH meter는 Orion 920A(Orion, USA)를 사용하였다. 이동상은 0.074M pH 4.15 potassium phosphate buffer (55%), methanol (45%)의 비율로 하여 분석할 경우<sup>2)</sup> penicillin G potassium과 분해산물 피이크가 겹쳐 분해산물과의 분리가 어려울 뿐만 아니라 penicillin G potassium의 함량을 정확히 측정하기가 어려워 분해산물과의 분리를 용이하게 하기 위해 0.074 M pH 4.15 potassium phosphate buffer (60%), methanol (40%)의 비율로 조정하여 사용하였다. UV detector의 측정 파장은 225 nm, 이동상의 유속은 0.5 ml/min로 하였다. 검량선은 분석전에 표준품 penicillin G potassium에 물을 가하여 500 U, 750 U, 1,000 U, 1,250 U, 1,500 U/ml의 농도로 조제한 다음 각 용액 10  $\mu$ l를 HPLC에 주입하여 5단계로 작성하였다.

## 실험결과

### HPLC 분석

Penicillin G의 retention time은 약 12분이었으며, 이의 분해산물로 여겨지는 물질들은 약 3-9분이었다 (Fig. 1).

### 검량선 작성

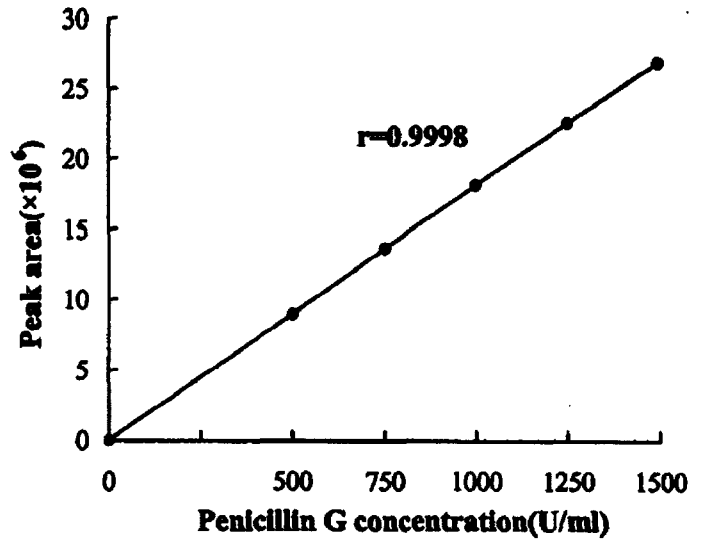


Fig. 2. The calibration curve of the penicillin G(n=3)

실험전에 500.85 U, 752.07 U, 1,000.11 U, 1,249.74 U, 1,499.37 U/ml 5단계로 작성한 penicillin G 주사액의 검량선은 농도와 피크면적간에 비례를 나타내었다 (Fig. 2).

### 보관방법에 따른 함량변화 및 새로운 피이크의 관찰

0.9% 생리 식염수 및 5% 포도당 용액으로 penicillin G potassium 500,000 U/ml으로 조제한 후 실온 및 냉장 보관시 함량은 초기함량에 대한 백분율로 나타내었다(Table 1, 2). 실온 보관 24시간 후 함량은 0.9% 생리식염수 용액에서 82.3%(0.3, 5% 포도당 용액에서는 73.0%(0.6로, 냉장 보관 10일 후에는 0.9% 생리식

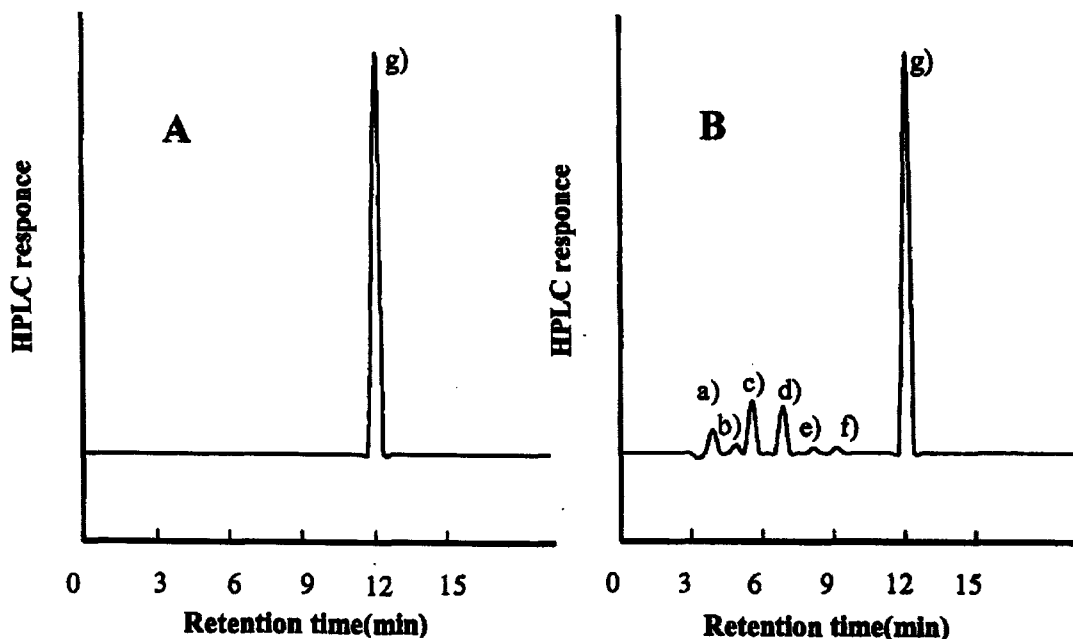


Fig. 1. The chromatogram of penicillin G reconstituted with sodium chloride 0.9% and dextrose 5% in water right after reconstitution (A) vs. stored at room temperature for 24 hours (B). a-f): degradation products, g): penicillin G

**Table 1. The comparison of the concentrations and pHs of penicillin G potassium 500,000 U/ml reconstituted with sodium chloride 0.9% and dextrose 5% in water stored at room temperature (24±2 °C)**

Storage time (Hour)	Concentration(%)		pH	
	Sodium chloride 0.9%	Dextrose 5% in water	Sodium chloride 0.9%	Dextrose 5% in water
0	100.0±0.3	100.0±0.4	6.85	6.84
1	97.9±1.7	98.8±1.0	6.60	6.61
2	101.3±0.9	99.2±0.2*†	6.44	6.47
3	100.4±0.2	98.3±2.2	6.33	6.34
4	99.2±0.7	98.5±1.3	6.27	6.25
5	97.1±0.8*	98.7±0.6*	6.21	6.14
6	97.3±1.7	97.6±0.6*	6.14	6.07
12	95.6±0.4*	93.0±0.6*†	5.67	5.58
18	91.1±0.7*	86.1±0.5*†	5.40	5.31
24	82.3±0.3*	73.0±0.6*†	5.17	5.13

\*significantly different from concentration of penicillin G right after reconstitution (P<0.05).

†significantly different from concentration of penicillin G reconstituted with sodium chloride 0.9% (P<0.05)

**Table 2. The comparison of the concentrations and pHs of penicillin G potassium 500,000 U/ml reconstituted with sodium chloride 0.9% and dextrose 5% in water stored at refrigerated condition (5±1 °C)**

Storage time (Day)	Concentration (%)		pH	
	Sodium chloride 0.9%	Dextrose 5% in water	Sodium chloride 0.9%	Dextrose 5% in water
0	100.0±1.4	100.0±0.2	6.67	6.90
1	99.9±0.1	99.4±0.1*†	6.45	6.42
2	99.8±0.5	99.5±1.1	6.27	6.35
3	99.6±0.6	98.8±0.1*	6.24	6.29
4	99.5±0.9	98.6±2.0	6.21	6.24
5	97.4±0.3*	99.2±0.7†	6.17	6.19
6	98.5±0.3	97.7±0.2*†	6.12	6.11
7	97.8±1.1	96.8±0.2*	5.90	5.90
8	96.9±0.2*	96.7±0.5*	5.78	5.88
9	94.2±0.4*	96.3±0.7*†	5.58	5.85
10	93.8±1.0*	93.8±0.5*	5.75	5.85

\*significantly different from concentration of penicillin G right after reconstitution (P<0.05).

†significantly different from concentration of penicillin G reconstituted with sodium chloride 0.9% (P<0.05).

염수 용액에서 93.8%(1.0, 5% 포도당 용액에서는 93.8%(0.5로 유의하게 감소하였다(P<0.05).

분해산물로 여겨지는 새로운 피이크는 실온 보관시 0.9% 생리식염수 용액에서 5시간, 5% 포도당 용액에서는 4시간째부터 관찰되었으며, 냉장 보관시 0.9% 생리식염수, 5% 포도당 용액 모두에서 4일째부터 관찰되었다. 그러나 냉장 보관시 5일째에 5% 포도당 용액에서는 새로운 피이크가 관찰되지 않았다.

Penicillin G potassium에 0.9% 생리식염수 및 5% 포도당 주사액을 가하여 500,000 U/ml 농도로 조제한 주사액의 pH는 6.67-6.90을 나타냈다. 실온 보관 24시간 후 주사액의 pH는 0.9% 생리식염수 용액에서 5.17, 5% 포도당 용액에서는 5.13으로 감소하였고, 냉장 보관 10일 후에는 0.9% 생리식염수 용액에서 5.75, 5% 포도당 용액에서는 5.85로 감소하였다(Table 1, 2).

#### pH와 할랑간의 상관관계

Penicillin G potassium 500,000 U/ml 주사액의 pH가

#### 보관방법에 따른 pH변화

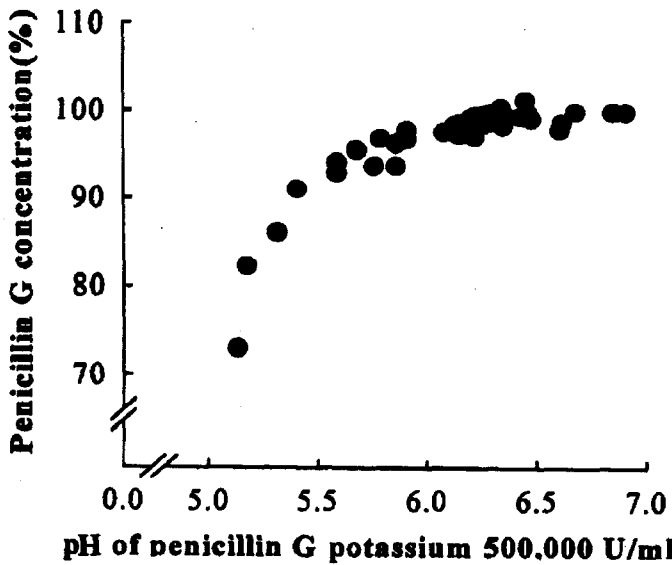


Fig. 3. The correlation with pH and concentration of penicillin G potassium 500,000 U/ml reconstituted with sodium chloride 0.9% and dextrose 5% in water.

6.0-7.0의 경우에는 함량에 거의 변화가 없었으나 6.0 이하부터 점차 감소되기 시작하여 5.5이하에서는 급속하게 감소되는 경향을 나타내었다(Fig. 3).

### 고찰 및 결론

Penicillin G potassium은 주사액 조제 후 실온에서 24시간, 냉장(2-8℃) 보관시에는 7일간 안정하다고 되어 있다.<sup>1,24,25)</sup> 또한, penicillin G potassium 주사액은 보관시 생성되는 분해산물로 인해 알레르기 등 과민 반응을 일으킬 가능성이 크기 때문에<sup>8,9,11)</sup> 조제 후 바로 사용하거나 냉장 보관하는 것이 추천되고 있다.

본 연구에서는 penicillin G potassium 5,000,000 U를 병원에서 주사액 조제시 흔히 사용하는 0.9% 생리식염수 및 5% 포도당 주사액으로 500,000 U/ml 농도로 조제한 후 실온에서 24시간, 냉장에서 10일간 보관하여 실온은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 18, 24시간 후, 냉장은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10일 후 각 용액의 함량변화를 HPLC로 측정하고, pH변화를 관찰함으로써 이의 안정성을 조사하였다. 연구결과 실온 보관 24시간 및 냉장 보관 10일 후 함량이 0.9% 생리식염수 용액 및 5% 포도당 용액에서 모두에서 유의하게 감소하였다( $P < 0.05$ ). 분해산물로 여겨지는 새로운 피이크의 관찰 시간은 희석 용액 및 보관 조건에 따라 약간 차이를 나타내었다. 냉장 보관 5일 후 5% 포도당 용액에서 새로운 피이크가 관찰되지 않은 이유는 냉장 보관 후 실온 방치 시간과 관련된 것으로 추정된다. 보관 후 함량 감소 및 분해산물로 여겨지는 새로

운 피이크의 관찰 시간의 차이는 주사액 조제 용액 및 보관온도와 관련이 있는 것으로 추정된다.<sup>18)</sup>

주사액 조제 후 pH는 실온, 냉장 보관 후에 0.9% 생리식염수 용액 및 5% 포도당 용액 모두에서 감소하였다. 이는 보관시 생성되는 분해산물들에 의한 것이며, 냉장 보관시보다 실온 보관시에 주사액의 pH가 더 많이 감소한 이유는 보관 온도와 관련된 것으로 여겨진다.

Penicillin G potassium 주사액 조제 후 함량 감소는 pH와 밀접한 관계가 있는 것으로 여겨진다. 주사액의 pH가 6.0-7.0의 경우에는 함량에 거의 변화가 없었으나 6.0이하부터 점차 감소되기 시작하여 5.5이하에서는 급속하게 감소되는 경향을 나타내었다.

Penicillin G potassium 주사액 조제 후 실온, 냉장 보관시 생성된 분해산물은 benzylpenicilloic acid, benzylpenilloic acid, benzylpenamadic acid, benzylpenillic acid, penicillamine 등으로 여겨지고<sup>13-16)</sup> 이 물질들은 *in vivo*에서 혈중 단백질과 쉽게 결합하여 polymer를 형성함으로써 알레르기 등 과민반응을 일으킬 가능성이 높은 것으로 밝혀진 바 있다.<sup>4,11)</sup>

결론적으로 환자에게 투여시 알레르기 등 과민 반응을 일으킬 가능성이 높은 분해산물의 생성 시간 및 penicillin G의 함량을 측정하여 안정성을 검증한 결과 0.9% 생리식염수, 5% 포도당 주사액으로 penicillin G potassium을 500,000 U/ml 농도로 조제한 주사액은 실온 보관시 0.9% 생리식염수 용액은 4시간, 5% 포도당 용액은 3시간 안정하고 냉장 보관시에는 0.9% 생리식염수 및 5% 포도당 두 용액 모두 3일간 안정하였다.

이 연구 결과는 실온에서 24시간, 냉장에서 7일간 안정하다는 이전의 자료와는 아주 상의한 결과를 보이는데 이에 사용된 제품은 sodium citrate로 완충화 되어 있어 비교적 안정한 반면 완충화 되어 있지 않은 국내 제품은 주사액 조제 후 매우 불안정하여 빠른 시간 내에 분해산물이 생성되기 때문인 것으로 여겨진다.

실험결과, 국내에서 판매되고 있는 penicillin G potassium은 완충화되어 있지 않아 주사액 조제 후 실온 보관시 빠른 시간내에 분해되어 분해산물을 형성하므로 조제 후 바로 사용하거나 보관시에는 되도록이면 냉장 보관하는 것이 권장된다.

앞으로 penicillin G potassium 주사액 조제 후 완충제가 함량, 분해산물 생성 및 pH에 미치는 영향을 좀 더 명확히 하고자 완충화 된 제품과의 비교 실험이 추가로 요구되고 그 외에 penicillin G potassium 5,000,000 U에 대한 다양한 주사액, 다양한 농도에 따른 안정성

연구 및 다른 주사용액과 혼합 투여시의 상호작용에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

## 문헌

1. American Hospital Formulary Service. AHFS Drug information 1997: 250-272, 275-279
2. United States Pharmacopoeial Convention, Inc. United States Pharmacopoeia XXIII 1995: 1169-1170
3. Medical Economics Company. Physician's Desk Reference 51ed 1997: 2022-2024
4. B. B. Levine. Studies on the formation of the penicillin antigen. II. Some reactions of D-benzylpenicillenic acid in aqueous solution at pH 7.5. Archives of Biochemistry and Biophysics 1961; 93: 50-55
5. B. B. Levine. Immunochemical mechanisms involved in penicillin hypersensitivity in experimental animals and in human being. Federation Proceedings 1965; 24:45-50
6. E. S. Wagner, W. W. Davis, M. Gorman. The reaction of benzylpenicillenic acid with thiol-containing compounds. The formation of a possible penicillin antigenic determinant. Journal of Medical Chemistry 1969; 12: 483-487
7. A. C. Munro, M. G. Chainey, S. R. Woroniecki. Preparation and immunological cross-reaction of penicilloic acid and penicillic acids. Journal of Pharmaceutical Sciences 1978; 67(9): 1197-1204
8. M. A. Schwartz. Chemical aspects of penicillin allergy. Journal of Pharmaceutical Sciences 1969; 58(6): 643-661
9. Hayao Ueno, Masao Nishikawa, Shuji Suzuki, et al. Chromatographic separation and chemical analysis of polymer formed by penicillin G. Journal of Chromatography 1984; 288: 117-126
10. K. A. Neftel, M. Walti, H. Spengler, et al. Effect of storage of penicillin G solutions on sensitisation to penicillin-G after intravenous administration. The Lancet 1982; May 1: 986-988
11. G. Christie, J. W. Coleman, B. K. Park. Drug-protein conjugates-XVII. The effect of storage on the antigenicity and immunogenicity of benzylpenicillin in the rat. Biochemical Pharmacology 1988; 37(21): 4121-4128
12. J. M. Dewdney, H. Smith, A. W. Wheeler. The formation of antigenic polymers in aqueous solutions of  $\beta$ -lactam antibiotics. Immunology 1971; 21: 517-525
13. M. A. Schwartz. Mechanism of degradation of penicillin G in acidic solution. Journal of Pharmaceutical Sciences 1965; 54(3): 472-473
14. J. P. Hou, J. W. Poole.  $\beta$ -lactam antibiotics: Their physicochemical properties and biological activities in relation to structure. Journal of Pharmaceutical Sciences 1971; 60(4): 503-532
15. J. L. Longridge, D. Timms. Penicillenic acid, the mechanism of the acid and base catalysed hydrolysis reactions. Journal of the Chemical Society(B) 1971; 852-857
16. T. Yamana, A. Tsuji, E. Kiya, E. Miyamoto. Physicochemical properties of  $\beta$ -lactam antibiotics: Deuterium solvent isotope effect on penicillin G degradation rate. Journal of Pharmaceutical Sciences 1977; 66(6): 861-866
17. John T. H. Ong, Harry B. Kostenbauder. Effect of self-association on rate of penicillin G degradation in concentrated aqueous solutions. Journal of Pharmaceutical Sciences 1975; 64(8): 1378-1380
18. R. G. Benedict, W. H. Schmidt, R. D. Coghill, et al. Penicillin. III. The stability of penicillin in aqueous solution. Journal of Bacteriology 1945; 49: 85-95
19. P. Finholt, G. Jurgensen, H. Kristiansen. Catalytic effect of buffers on degradation of penicillin G in aqueous solution. Journal of Pharmaceutical Sciences 1965; 54(3): 387-393
20. W. A. Cressman, E. T. Sugita, J. T. Doluisio, et al. Complexation of penicillins and penicilloic acids by cupric ion. Journal of Pharmacy and Pharmacology 1966; 18: 801-808
21. W. A. Cressman, E. T. Sugita, J. T. Doluisio, et al. Cupric ion-catalyzed hydrolysis of penicillins: Mechanism and site of complexation. Journal of Pharmaceutical Sciences 1969; 58(12): 1471-1476
22. N. R. Chatterjee, D. A. Dhawale. Degradation of sodium penicillin solution in presence of alkali metal salts. Hindustan Antibiotics Bulletin 1973; 16 (1): 32-44
23. H. Bundgaard. Chemical aspect of penicillin allergy: Imidazole-catalyzed isomerization of benzylpenicillin into benzylpenicillenic acid. Dansk Tidsskr. Farm. 1972; 46: 29-40
24. E. A. Parker. Simultaneous determination of penicillin and penicilloic acid in fermentation samples by a colorimetric method. American Journal of Hospital Pharmacy 1969; 26: 543-544
25. L. A. Trissel. American Society of Health-System Pharmacists, Inc. Handbook on Injectable Drugs 9th Edition 1996; 843-853
26. Elizabeth Nicholas, Guido Hess, Harvey R. Colten. Degradation of penicillin, ticarcillin, and carbecillin resulting from storage of unit doses. The New England Journal of Medicine 1982; 306(9): 547-548
27. L. K. Shoup, M. P. Thur. The stability of frozen buffered penicillin G potassium injection. Hospital Formulary Management 1968; 38-39
28. Allen Aisenstein, Sidney Kahn. A study of the stability of some frozen antibiotics. Hospital Pharmacy 1969; 4(2): 17-21