

## Stabilność leków parenteralnych po otwarciu i rozcieńczeniu *The stability of parenteral drugs after opening and dilution*

Edyta Szalek<sup>1</sup>, Agnieszka Karbownik<sup>1</sup>, Hanna Urjasz<sup>1</sup>, Edmund Grześkowiak<sup>1</sup>,  
Aleksandra Głębocka<sup>2</sup>, Emilia Mierzwa<sup>1</sup>, Malwina Kądzioła<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny, Poznań

<sup>2</sup> Apteka Szpitalna, Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15, Poznań

### Streszczenie

Warunkiem niezbędnym do zapewnienia skutecznej i bezpiecznej terapii jest odpowiednia jakość substancji leczniczej, potwierdzona jej trwałością zarówno podczas przechowywania preparatu w jego oryginalnym opakowaniu, jak również po jego otwarciu i rozcieńczeniu. W pracy przedstawiono wyniki badań stabilności preparatów *Cisplatin Teva*, *Fludarabine Teva*, *Topotekan Teva*, *Vincristine Teva*, *Leucovorin Ca Teva* (*Farm Współ 2011; 4: 126-131*)

*Słowa kluczowe: stabilność, cisplatyna, fludarabina, topotekan, winkrystyna, leukoworyna*

### Abstract

The prerequisite to ensure effective and safe therapy is appropriate quality of the therapeutic substance, proved by its stability both during storage of the preparation in its original package and after its opening and dilution. The work presents the results of stability studies for preparations *Cisplatin Teva*, *Fludarabine Teva*, *Topotekan Teva*, *Vincristine Teva*, *Leucovorin Ca Teva*. (*Farm Współ 2011; 4: 126-131*)

*Keywords: stability, cisplatin, fludarabine, topotekan, vincristine, leucovorin*

Leki pozajelitowe są jałowymi preparatami, podawanymi wprost do tkanki lub krwiobiegu. Są to płyny do wstrzykiwań oraz wodne roztwory bądź emulsje do podawania w postaci wlewu. Leki parenteralne dają możliwość osiągnięcia szybkiego działania farmakologicznego, są zatem najczęściej stosowane w warunkach szpitalnych. Ze względu na drogę podania, która omija szereg mechanizmów obronnych, lekom pozajelitowym stawia się szczególne wymagania, które dotyczą m.in. stabilności. Trwałość substancji leczniczej decyduje o możliwości stosowania przedłużonych wlewów, które często są najbardziej efektywnym sposobem podania leku u chorych w ciężkim stanie ogólnym.

Trwałość leku jest wyznaczana przez okres czasu, podczas którego preparat nadaje się do zastosowania. Stabilny lek charakteryzuje się zawartością substancji czynnej wynoszącą minimum 90% deklarowanej ilości,

brakiem zmian w wyglądzie, smaku, dostępności biologicznej, a także bezpiecznym stężeniem produktów rozkładu [1]. Aktualnie w badaniach stabilności często odchodzi się od przyjętego minimum tj. 90% zawartości substancji leczniczej, a zaleca się dobieranie tego progu dla każdego leku indywidualnie. Uwzględnia się przede wszystkim indeks terapeutyczny analizowanego leku oraz powstające produkty rozkładu, które mogą być aktywne, nieaktywne lub toksyczne, a także jego zastosowanie kliniczne, bezpieczeństwo, siłę działania, właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne [2,3].

Warto podkreślić, że poszczególne leki przeciwnowotworowe mogą znacznie różnić się pod względem stabilności. Mekloetamina rozkłada się w ciągu kilku minut po rozpuszczeniu, pentostatyna jest trwała przez 72 godziny, bleomycyna stabilna jest zaledwie przez











24 godziny [4]. Jest też szeregiem substancji leczniczych wykazujących znacznie dłuższą trwałość jak metotreksat i mitoksantron - stabilne odpowiednio przez 30 i 42 dni [5,6], czy fluorouracyl – trwały przez 112 dni po otwarciu [7]. Na tempo rozkładu leku ma wpływ wiele czynników: końcowe pH roztworu, jego stężenie, temperatura, światło, rodzaj użytego rozpuszczalnika, czy opakowanie, w którym lek jest przechowywany [3,4]. Jak wykazano w licznych badaniach stabilności, ochrona przed światłem jest szczególnie istotna w przypadku antybiotyków antracyklinowych, dakarbazyny, metotreksatu, leukoworyny, czy związków platyny [5].

Dla farmaceutów, sporządzających w pracowniach cytostatycznych w warunkach aseptycznych leki przeciwnowotworowe przeznaczone do podania pozajeli-

towego, bardzo ważną rolę ogrywa znajomość dobrze udokumentowanej stabilności otwartego koncentratu, jak również przygotowanego z niego rozcieńczenia przeznaczonego bezpośrednio dla pacjenta [3]. W tabeli 1 przedstawiono wyniki badań stabilności po otwarciu i rozcieńczeniu preparatów *Cisplatin Teva* (1 mg/mL), *Fludarabine Teva* (25 mg/mL), *Topotekan Teva* (1 mg/mL), *Vincristine Teva* (1 mg/mL), *Leucovorin Ca Teva* (10 mg/mL) [8-10]. Badania stabilności wymienionych preparatów przeprowadzono w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu we współpracy z Apteką Szpitalną Wielkopolskiego Centrum Onkologii (WCO) w Poznaniu.

Tabela 1. Stabilność leków po otwarciu<sup>1</sup>

Table 1. Drug stability after opening<sup>1</sup>

lek	stabilność w roztworze <sup>2</sup>				stabilność w mieszaninie <sup>3</sup>					
	stężenie	światło	temp. [°C]	czas [dni]	rozpuszczalnik	pojemnik	stężenie <sup>4</sup>	światło	temp. [°C]	czas [dni]
<b>Cisplatin Teva</b>	1 mg/mL		15-25	30	0,9% NaCl	PE <sup>5</sup>	0,1 mg/mL		15-25	30
<b>Fludarabine Teva</b>	25 mg/mL		2-8 15-25	15	0,9% NaCl	PE	0,425 mg/mL		2-8 15-25	15
<b>Topotekan Teva</b>	1 mg/mL		2-8 15-25	31	0,9% NaCl	PE	0,033 mg/mL		2-8 15-25	31
<b>Vincristine Teva</b>	1 mg/mL		2-8 15-25	31	0,9% NaCl	PE	0,033 mg/mL		2-8 15-25	31
<b>Leucovorin Ca Teva</b>	10 mg/mL		2-8 15-25	30	0,9% NaCl	PE	1,2 mg/mL		2-8 15-25	30

<sup>1</sup> badania wykonane w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM w Poznaniu

<sup>2</sup> badanie wykazujące stałą zawartość substancji leczniczej (> 90%) po otwarciu produktu leczniczego

<sup>3</sup> badanie wykazujące stałą zawartość substancji leczniczej (> 90%) po rozcieńczeniu produktu leczniczego

<sup>4</sup> wartość z zakresu stężeń stosowanych u pacjentów

<sup>5</sup> PE - polietylen

Cisplatinę wykorzystuje się w onkologii od ponad 40 lat. Obecnie jest powszechnie podawana jako lek pierwszego rzutu w terapii nowotworu jądra i jajnika, pęcherza moczowego, niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuc, raka głowy i szyi oraz nowotworów zlokalizowanych w obrębie przewodu pokarmowego [11,12]. Stabilność cisplatiny była przedmiotem licznych badań, w których wykazano istotny wpływ światła, rozpuszczalnika, pH i temperatury na trwałość leku [13]. Chemioterapeutyk w wodnym roztworze pozbawionym jonów  $\text{Cl}^-$  ulega szybkiemu rozkładowi, na skutek reakcji substytucji z zastąpieniem jednego lub dwóch atomów chloru cząsteczką wody, czego konsekwencją jest zmniejszenie stężenia leku o 30-35% po upływie zaledwie 4 godzin [13]. Obecność jonów  $\text{Cl}^-$  w stężeniu  $> 0,2\%$  działa stabilizująco na cząsteczkę. Uzasadnione jest zatem rozcieńczanie koncentratu cisplatiny 0,9% roztworem chlorku sodu [13,14]. Autorzy przeprowadzili ocenę trwałości koncentratu leku *Cisplatin Teva* o stężeniu 1mg/mL o objętości 50 mL po otwarciu oryginalnej, szklanej fiolki, który był przechowywany w temperaturze 15-25°C bez dostępu światła. Analizie poddano również roztwór cisplatiny o stężeniu 0,1 mg/mL przygotowany w warunkach aseptycznych, w łożu z nawiewem laminarnym przez rozcieńczenie koncentratu o stężeniu 1mg/mL roztworem 0,9% NaCl i przechowywany w temp. 15-25°C bez dostępu światła. Wybór warunków przechowywania zarówno koncentratu, jak i przygotowanych z niego roztworów podyktowany był wynikami wcześniej przeprowadzonych badań wskazujących na fotodegradację związku. Przeprowadzone badanie wykazało stałą zawartość cisplatiny ( $> 90\%$ ) dla preparatu *Cisplatin Teva* 1 mg/mL w koncentracie oraz roztworze 0,9% NaCl w temperaturze pokojowej przez 30 dni od otwarcia (Tabela 1). Oznacza to, że po otwarciu fiolki produkt może być przechowywany w temperaturze pokojowej przez 30 dni, pod warunkiem, że otwarcie i rozcieńczenie w 0,9% NaCl wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych [9,15].

Fludarabina to cytostatyk z grupy antymetabolitów. Wskazania do stosowania fludarabiny obejmują leczenie chorych z przewlekłą białaczką limfocytową z limfocytów B (BPBL), u których wytwarzanie zdrowych komórek krwi jest wystarczające [16]. W przeprowadzonym badaniu analizę stężeń fludarabiny wykonano w otwartym koncentracie leku oraz w roztworze 0,9% NaCl. W celu określenia wpływu temperatury przechowywania próbek na trwałość

fludarabiny, fiolki podzielono na dwie serie, z czego jedna była przechowywana w lodówce (2-8°C), a druga w temperaturze pokojowej (15-25°C). Rozcieńczenie koncentratu o stężeniu 0,425 mg/mL uzyskano wprowadzając do worka polietylenowego, zawierającego roztwór 0,9% NaCl, określoną objętość koncentratu o stężeniu 25 mg/ml. Uzyskane roztwory fludarabiny przechowywano bez dostępu światła w lodówce oraz w temperaturze pokojowej. Trwałość badanych prób oceniono porównując wartości stężeń zmierzonych po upływie: 12, 24, 36, 48, 60, 72 godzin oraz 13, 15 dni z wartością początkową [8]. Podczas całego okresu przechowywania we wszystkich badanych roztworach nie zaobserwowano zmiany barwy, zmętnienia ani wytrącenia osadu. Badanie wykazało stałą zawartość fludarabiny ( $> 90\%$ ) dla preparatu *Fludarabine Teva* 25 mg/mL w koncentracie oraz roztworze 0,9% NaCl w temperaturze pokojowej i lodówce przez 15 dni od otwarcia (Tabela 1) [8].

Kolejnym lekiem, którego stabilność była przedmiotem przeprowadzonych badań był topotekan. Cytostatyk ze względu na swój unikalny mechanizm działania, znajduje zastosowanie w terapii drugiego rzutu raka drobnokomórkowego płuc, raka jajnika niewrażliwego na standardowo stosowaną chemioterapię oraz nowotworu szyjki macicy [12,17]. Aktywność biologiczna topotekanu uwarunkowana jest obecnością pierścienia laktonowego, który w roztworze wodnym ulega zależnej od pH odwracalnej hydrolizie. Przy  $\text{pH} < 4,0$  cytostatyk występuje wyłącznie w postaci zawierającej pierścień laktonowy, podczas gdy w środowisku o  $\text{pH} > 10$  ma miejsce całkowita hydroliza leku do formy karboksylowej o otwartym pierścieniu [13]. Wcześniejsze badania stabilności topotekanu wykazały, iż rozpuszczalnik, rodzaj opakowania i temperatura nie wpływają w istotny sposób na trwałość leku [18,19]. W badaniach Kramera i wsp. wskazano na światło, jako istotny czynnik ograniczający trwałość topotekanu. Próbkę poddane ekspozycji na światło dzienne były stabilne zaledwie przez 17 dni. Produkty fotodegradacji nie zostały zidentyfikowane [18]. W Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji poddano analizie koncentrat leku *Topotekan Teva* o stężeniu 1 mg/mL dostępny w fiolkach o objętości 1 mL oraz 4 mL i przechowywany po otwarciu przez 31 dni w aptece szpitalnej, chroniony przed wpływem światła (Tabela 1). Fiolki z koncentratem oraz rozcieńczone roztwory topotekanu przechowywano bez dostępu światła w temperaturze 15-25°C oraz 2-8°C. Badanie wykazało stałą zawartość

topotekanu (> 90%) dla preparatów *Topotekan Teva* 1 mg/mL i *Topotekan Teva* 4 mg/4 mL w koncentracji oraz roztworze 0,9% NaCl w temperaturze pokojowej oraz lodowce (2-8°C) przez 31 dni od otwarcia [9].

Winkrystyna jest bardzo cennym lekiem stosowanym m.in. w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej, szpiczaka mnogiego, a także innych nowotworów litych [12,20]. Jak wykazały przeprowadzone badania, alkaloid jest najbardziej stabilny w pH = 4,8, w związku z tym, jako optymalny dla trwałości roztworów przyjęto zakres pH 3,5-5,5 [13,21].

Na podstawie najnowszych wyników badań udowodniono brak wpływu zarówno temperatury, jak i światła na szybkość degradacji cząsteczki winkrystyny. Fiolki z koncentratem po ich otwarciu przechowywane były zarówno w temperaturze pokojowej (25°C), jak i w lodowce (temperatura 4°C) oraz w pierwszym przypadku poddawane ekspozycji światła, a w drugim nie. Podczas oznaczenia stężenia leku po upływie 28 dni nie zaobserwowano istotnych różnic w stopniu utraty leku w zależności od warunków przechowywania [22]. W prowadzonym przez Autorów badaniu trwałości roztworów winkrystyny analizie poddano koncentrat leku o stężeniu 1 mg/mL, dostępny w fiolkach o objętości 1 mL oraz 5 mL, przechowywany po otwarciu przez 31 dni w aptece szpitalnej i chroniony przed wpływem światła. W celu potwierdzenia braku wpływu temperatury na rozkład winkrystyny, fiolki z koncentratem podzielono na dwie serie i jedną przechowywano w temperaturze pokojowej, natomiast drugą w lodowce o temperaturze 2-8°C. Rozcieńczenie koncentratu wykonano w 0,9% NaCl w worku polietylenowym i przechowywano bez dostępu światła w temperaturze 25°C oraz 2-8°C. Na podstawie uzyskanych wyników nie stwierdzono wpływu temperatury na rozkład cząsteczki winkrystyny (Tabela 1). Podczas całego okresu przechowywania we wszystkich badanych roztworach nie zaobserwowano zmiany barwy, zmętnienia ani wytrącenia osadu. Badanie wykazało stałą zawartość winkrystyny (> 90%) dla preparatów *Vincristine Teva* 1 mg/mL i *Vincristine Teva* 5 mg/5 mL w koncentracji oraz roztworze 0,9% NaCl w temperaturze pokojowej oraz lodowce (2-8°C) przez 31 dni od otwarcia [9].

Leukoworyna jest pochodną kwasu foliowego stosowaną w leczeniu ochronnym, mającym na celu zmniejszenie działań niepożądanych wywołanych podawaniem metotreksatu oraz w połączeniu z 5-fluorouracylem w chemioterapii zaawansowanego raka jelita grubego, w którym nasila działanie prze-

ciwnowotworowe cytotatyku [23-25]. Istotną rolę w stabilności folinianu wapnia odgrywa pH oraz wysoka temperatura. Po przygotowaniu roztworów o skrajnych wartościach pH: zasadowym (pH = 12,34) i kwasowym (pH = 1,26) oraz podgrzewaniu do 100°C przez 60 minut obserwowano produkty rozkładu leukoworyny [26]. Lecompte i wsp. wykazali 4-dniową stabilność folinianu wapnia w postaci liofilizowanego proszku po rozcieńczeniu w roztworze 0,9% NaCl i 5% glukozy dla stężeń 1,0 i 1,5 mg/mL przechowywanych zarówno w workach z PVC, jak i szklanych butelkach w temperaturze 4°C i 23°C bez dostępu światła. Natomiast za niestabilne uznano roztwory o stężeniu 0,1 mg/mL w 0,9% NaCl przechowywane w workach z PVC i szklanych butelkach w temp. 4°C i 23°C oraz 0,5 mg/mL w 0,9% NaCl przechowywane w workach z PVC w temp. 4°C i 23°C [27]. W przeprowadzonym badaniu w celu określenia wpływu temperatury na trwałość leukoworyny, fiolki preparatu *Leucovorin Ca Teva* przechowywano w lodowce (3,7 ± 1,2°C) oraz w temperaturze pokojowej (19,1 ± 0,3°C). Rozcieńczenie koncentratu o stężeniu 1,2 mg/mL uzyskano za pomocą roztworu 0,9% NaCl w worku polietylenowym. Wszystkie próbki przechowywano bez dostępu światła [10]. Podczas całego okresu przechowywania we wszystkich badanych roztworach nie zaobserwowano zmiany barwy, zmętnienia ani wytrącenia osadu. Badanie wykazało stałą zawartość leukoworyny (> 90%) dla preparatu *Leucovorin Ca TEVA* 10 mg/mL (fiolka 10 mL) i *Leucovorin Ca Teva* 10 mg/mL (fiolka 100 mL) w koncentracji oraz roztworze 0,9% NaCl w temperaturze pokojowej i lodowce przez 30 dni od otwarcia (Tabela 1).

Warunkiem niezbędnym do zapewnienia skutecznej i bezpiecznej terapii jest odpowiednia jakość substancji leczniczej, potwierdzona jej trwałością zarówno podczas przechowywania preparatu w jego oryginalnym opakowaniu, jak również po jego otwarciu i rozcieńczeniu. Przeprowadzone badania stabilności dla preparatów *Cisplatin Teva*, *Fludarabine Teva*, *Topotekan Teva*, *Vincristine Teva*, *Leucovorin Ca Teva* wykazały stałą zawartość (> 90%) analizowanych substancji odpowiednio przez 30, 15, 31, 31 i 30 dni od momentu otwarcia fiolek i rozcieńczenia koncentratów (Tabela 1) [8-10,15,28,29].

Mamy nadzieję, że wyniki naszych badań, stanowiąc będą korzystny wkład w codzienną pracę nie tylko farmaceutów, ale także lekarzy, zajmujących się leczeniem osób z chorobami nowotworowymi.

Adres do korespondencji:

Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji  
UM

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 57

✉ szalekedyta@wp.pl

### Konflikt interesów / Conflict of interest

Badania przedstawione w artykule zostały wykonane na podstawie umowy między Katedrą i Zakładem Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM a Przedsiębiorstwem Farmaceutycznym *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.* w Warszawie.

### Piśmiennictwo

- Zajac M, Pawelczyk E, Jelińska A. *Chemia leków*. Poznań: Wydawnictwo Naukowe Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego; 2006. s. 90.
- Bardin C, Astier A, Vulto A i wsp. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: A European consensus conference. *Ann Pharm Fr* 2011;69:221-31.
- Astier A, Pinguet F, Vigneron J. The practical stability of anticancer drugs: SFPO and ESOP recommendations. *EJOP* 2010;4:4-6.
- Lokich J, Williams DA. A review of the stability and compatibility of antineoplastic drugs for multiple-drug infusions. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;31:171-81.
- Benaji B, Dine T, Goudaliez F i wsp. Compatibility study of methotrexate with PVC bags after repackaging into two types of infusion admixtures. *Int J Pharm* 1994;105:83-7.
- Walker SE, Lau DWC, DeAngelis C i wsp. Mitoxantrone stability in syringes and glass vials and evaluation of chemical contamination. *Can J Hosp Pharm* 1991;44:143-51.
- Quebbeman EJ, Hamid AA, Hoffman NE i wsp. Stability of fluorouracil in plastic containers used for continuous infusion at home. *Am J Hosp Pharm* 1984;41:1153-6.
- Szalek E, Kamińska A, Urjasz H i wsp. The stability of fludarabine phosphate in concentrate and diluted in sodium chloride 0.9%. *Współcz Onkol* 2011;15:142-6.
- Mierzwa Emilia. *Badania stabilności cisplatyny, topotekanu, winkrystyny w otwartym koncentracie oraz roztworze 0,9% NaCl*. Praca magisterska, 2011.
- Malwina Kądzioła. *Badanie stabilności folinianu wapnia w otwartym koncentracie oraz roztworze 0,9% NaCl*. Praca magisterska, 2012.
- Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatin Teva® - Cisplatinum 1mg/ml, 2009.
- Podlewski J, Chwalibogowska-Podlowska A: *Leki współczesnej terapii*. Split Trading, Warszawa 2009;185-6,816,783.
- Allwood M, Stanley A, Wright P. *The cytotoxics handbook*. Abingdon: Radcliffe Publishing; 2002. p. 286-289, 414-416, 426-427.
- Sewell G. Physical and chemical stability of cisplatin infusions in PVC containers. *EJOP* 2010;4:11-13.
- Karbownik A, Szalek E, Urjasz H i wsp. Physical and chemical stability of cisplatin (Teva) in concentrate and diluted in sodium chloride 0.9%. *Współcz Onkol* 2012;(5) (artykuł zaakceptowany do druku).
- Charakterystyka produktu leczniczego Fludarabine Teva 25 mg/ml, 2008.
- Charakterystyka produktu leczniczego Topotecan Teva 1 mg/1 ml, 2009.
- Kramer I, Thiesen J. Stability of topotecan infusion solutions in polyvinylchloride bags and elastomeric portable infusion devices. *J Oncol Pharm Practice* 1999;5:75-82.
- Craig SB, Bhatt UH, Patel K. Stability and compatibility of topotecan hydrochloride for injection with common infusion solutions and containers. *J Pharm Biomed Anal* 1997;16:199-205.
- Charakterystyka produktu leczniczego Vincristine Teva 1 mg/1 ml, 2009.
- Dyne T. Stability and compatibility studies of vinblastine, vincristine, vindesine and vinorelbine with PVC infusion bags. *Int J Pharm* 1991;77:279-85.

22. Trittler R, Sewell G. Stability of vincristine (Teva) in original vials after re-use, and in dilute infusions in polyolefin bags and in polypropylene syringes. *EJOP* 2011;5:10-4.
23. Van den Bongard HJ, Mathjt RA, Boogerd W i wsp. Successful rescue with leucovorin and thymidine in a patient with high-dose methotrexate induced acute renal failure. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001;47:537-40.
24. Thirion P, Michiels S, Pignon JP i wsp. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:3766-75.
25. Schlemmer M, Kuehl M, Schalhorn A i wsp. Tissue levels of reduced folates in patients with colorectal carcinoma after infusion of folinic acid at various dose levels. *Clin Cancer Res* 2008;14:7930-4.
26. Lebitasy M, Hecq JD, Athanassopoulos A i wsp. Effect of freeze-thawing on the long-term stability of calcium levofolate in 5% dextrose stored on polyolefin infusion bags. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:423-8.
27. Lecompte D, Bousselet M, Gayraud D i wsp. Stability study of reconstituted and diluted solutions of calcium folinate. *Pharm Ind* 1991;53:90-4.
28. Karbownik A, Szalek E, Urjasz H i wsp. Stability of topotecan (Teva) in concentrate after re-use, and in dilute infusions in sodium chloride 0.9% in polyethylene bags. *Anest Ratow* 2012;6:268-75.
29. Karbownik A, Szalek E, Urjasz H i wsp. The stability of calcium folinate (Teva) in concentrate after re-use and in dilute infusions in sodium chloride 0.9% in polyethylene bags. *Acta Pol Pharm Drug Res* 2013;(2) (artykuł zaakceptowany do druku).