

Vie di somministrazione dei farmaci oftalmologici

I prodotti farmaceutici vengono impiegati per essere somministrati attraverso varie vie: orale, sublinguale, rettale, parenterale, per inalazione e topica. Le proprietà fisico-chimiche dei farmaci, la loro preparazione e la via di somministrazione sono importanti per quanto riguarda l'assorbimento.

Fatta eccezione per i farmaci somministrati per via endovena, ogni farmaco deve attraversare numerose membrane cellulari prima di raggiungere i tessuti bersaglio. Le membrane cellulari agiscono come barriere biologiche semipermeabili che permettono selettivamente il passaggio di determinate molecole di soluti o di farmaci; esse sono notevolmente simili, per quanto concerne la composizione chimica e l'organizzazione spaziale, in tutto l'organismo. Le membrane cellulari sono costituite da un doppio strato lipidico, formato soprattutto da colesterolo e fosfolipidi, nel quale sono incorporate masse proteiche globulari di diversa forma e composizione.

In oftalmologia le vie di somministrazione utilizzate sono fondamentalmente 6: topica, periculare, intracamerulare, intravitreale, orale e parenterale.

Somministrazione per via topica

La più comune via di somministrazione dei farmaci oftalmici è senza dubbio quella topica. La somministrazione per tale via è infatti conveniente, non invasiva e accessibile a tutti i pazienti. I farmaci somministrati per via topica non sono però in grado di raggiungere elevate concentrazioni a livello della porzione posteriore dell'occhio per cui tale via non è utilizzabile per il trattamento delle malattie della retina, del nervo ottico e delle altre strutture del polo posteriore.

L'azione dei farmaci applicati localmente dipende essenzialmente dalla permeabilità della cornea ai vari agenti somministrati: affinché un farmaco possa risultare efficace deve infatti raggiungere determinate concentrazioni tissutali. La permeabilità a questi farmaci dipende innanzi tutto dalla loro liposolubilità o idrosolubilità. L'epitelio e l'endotelio hanno un contenuto di lipidi che è 100 volte superiore a quello dello stroma per cui i farmaci liposolubili penetrano rapidamente in questi strati cellulari. Però solo i farmaci idrosolubili possono penetrare nello stroma che è ricco di glicosaminoglicani. Perciò un farmaco per attraversare tutti gli strati della cornea deve essere anfipatico, cioè avere caratteristiche sia lipofile che idrofile.

A parte la liposolubilità e l'idrosolubilità, la capacità di un farmaco di attraversare la membrana cellulare dipende dalla grandezza e struttura della molecola e dalla carica ionica. Le molecole liposolubili, di solito, riescono a passare la barriera corneale anche se hanno un peso molecolare elevato mentre quelle idrosolubili, passando attraverso i pori che possono esistere entro o attorno alle molecole di proteine globulari della membrana cellulare, devono avere dimensioni molto ridotte. D'altro canto gli ioni, anche quelli a basso peso molecolare, hanno difficoltà a passare attraverso le membrane cellulari per la loro carica ionica ma passano facilmente attraverso lo stroma idrosolubile: per potere attraversare la cornea un farmaco dovrebbe esistere in forma sia ionizzata che non ionizzata.

Le caratteristiche di permeabilit  dell'epitelio corneale possono essere modificate da vari fattori: le soluzioni ipotoniche aumentano la permeabilit  dell'epitelio; il pH delle soluzioni puo' variare da 4 a 10 senza influire sulla permeabilit  dell'epitelio; agenti tensioattivi (ad esempio benzalconio cloruro) che riducono la tensione superficiale aumentano la permeabilit  dell'epitelio; infine anche il tempo di contatto del farmaco ha un effetto sull'assorbimento e la penetrazione dei farmaci nella cornea.

Le piu' comuni preparazioni oculari sono disponibili in commercio sotto forma di soluzioni, sospensioni e pomate.

I colliri inoltre, tranne rare eccezioni, non influenzano la vista, causano poche reazioni cutanee ma presentano lo svantaggio di non restare a lungo a contatto con le superfici oculari in quanto sono eliminati rapidamente dopo l'instillazione.

Il tempo di contatto del farmaco con la superficie esterna del bulbo e' influenzato da vari fattori quali la lacrimazione, l'ammiccamento, l'iperemia congiuntivale, la viscosita' del veicolo e l'integrita' della superficie corneale. In particolare l'iperemia congiuntivale facilita l'assorbimento e il farmaco rimane piu' a lungo a contatto con le superfici oculari se la superficie della cornea e' irregolare.

Le soluzioni e le sospensioni possono essere instillate direttamente nell'occhio tramite l'apposito contagocce compreso nelle confezioni. Il paziente o il medico dovranno evitare accuratamente (specialmente in ambiente ospedaliero) di toccare con la punta del contagocce l'occhio e i suoi annessi per evitare contaminazioni del collirio.

Nel caso delle sospensioni e' opportuno agitare il prodotto prima dell'uso per consentire la somministrazione di appropriati dosaggi.

Per quanto riguarda i gel e le pomate oftalmiche essi vengono utilizzati per aumentare il tempo di contatto del farmaco con le superfici oculare. Le pomate sono quindi particolarmente indicate nei bambini, che di solito mal sopportano la somministrazione di colliri, e nei soggetti con patologie oculari che abbisognano di un bendaggio prolungato (ad esempio abrasioni corneali). In questi casi e' opportuno instillare il collirio prima di applicare la pomata. Le pomate oftalmiche rimangono a contatto con l'occhio per un periodo di tempo superiore ed hanno uno scarso assorbimento da parte dei dotti lacrimali. Possono pero' causare un annebbiamento della vista, l'insorgenza di dermatiti da contatto e il rallentamento dei processi mitotici dell'epitelio corneale.

Effetti collaterali piu' comuni conseguenti a terapia topica

Gli effetti indesiderati piu' frequenti dopo instillazione di colliri o applicazioni di pomate sono senza dubbio le reazioni allergiche ed in particolare la dermatite da contatto delle mucose e della cute perioculare. Sono possibili alterazioni epiteliali dopo somministrazione topica di anestetici o di fenilefrina. Lunghe applicazioni di pilocarpina o epinefrina possono causare l'occlusione dei puntini lacrimali. I sali d'argento possono causare argirosi della congiuntiva. Molti farmaci fra cui l'atropina possono causare una cheratite puntata. La fenilefrina puo' causare la formazione di piccole cisti sul margine pupillare dell'iride. Il timololo puo' determinare secchezza oculare.

Fra gli effetti collaterali sistemici piu' comuni del trattamento topico troviamo la comparsa di aritmie cardiache (farmaci antiglaucomatosi), di disturbi a carico del sistema nervoso centrale (ad esempio dopo somministrazione di ciclopentolato), di disturbi gastrointestinali per stimolazione del parasimpatico, di disturbi polmonari tipo asma bronchiale (beta bloccanti), di reazioni allergiche generalizzate.

Modalita' di instillazione di colliri

Prima di somministrare un qualsiasi collirio e' opportuno avvertire il paziente che potrebbe avvertire una sensazione di bruciore lieve e di breve durata.

Il paziente deve reclinare il capo leggermente e guardare in alto e indietro. Con l'indice di una mano rovesciare leggermente la palpebra inferiore, mentre con l'altra mano si instillano 1-2 gocce di collirio, precedentemente agitato per consentire al principio attivo di essere omogeneamente distribuito. Rilasciare quindi la palpebra inferiore, dire al paziente di chiudere leggermente le palpebre e asciugare delicatamente il liquido in eccesso con un batuffolo di cotone o con un fazzolettino di carta.

Nei casi in cui e' necessario occludere i puntini subito dopo l'instillazione delle gocce bisogna fare chiudere gli occhi al paziente e tenere con fermezza per 1-2 minuti l'indice sopra il sacco lacrimale, i canalicoli superiori e inferiori e il ligamento palpebrale mediale. Come alternativa per ridurre il passaggio del farmaco attraverso le vie lacrimali e' opportuno consigliare al paziente di chiudere gli occhi per 3-4 minuti dopo la somministrazione del collirio.

In tutti i casi e' importante, soprattutto in ambiente ospedaliero, evitare il contatto della punta del contagocce con l'occhio e i suoi annessi in modo da evitare la contaminazione del contenuto del flacone.

Se si presenta blefarospasmo, usare il pollice sinistro per tenere le ciglia superiori contro il margine orbitario superiore. Usare il mignolo della mano che tiene il flacone per tenere contemporaneamente la palpebra inferiore. Allorché il collirio deve essere instillato a bambini e' importante la collaborazione dei familiari per assicurare i piccoli pazienti. I bambini vengono posti su una sedia con la testa reclinata (o in alternativa sulle ginocchia dei genitori). Gli accompagnatori del paziente devono tenere fermi gli arti superiori e inferiori mentre il medico usa la mano sinistra per tenere la fronte del bambino e il pollice sinistro per la palpebra superiore, mentre, per tenere la palpebra inferiore, deve usare il mignolo della mano destra e instillare il collirio con questa mano.

Nel caso in cui il piccolo paziente sia particolarmente agitato e' opportuno che un assistente tenga con decisione la testa del bambino ai lati. In alternativa e' possibile tenere alzate le braccia del bambino per aiutarsi a tenere ferma lateralmente la testa mentre vengono instillate le gocce. Subito dopo l'instillazione del collirio e' consigliabile tenere un dito a livello del canto mediale per ridurre al minimo l'assorbimento sistemico.

Modalita' di applicazione di pomata oftalmica

Dopo aver fatto sedere il paziente sulla sedia da esame dire al paziente di guardare in alto sopra la sua testa. Con il pollice e l'indice di una mano rovesciare delicatamente la palpebra inferiore e spremere simultaneamente circa 1-1,5 cm di pomata nel fornice. Ruotare quindi il tubetto per bloccare il flusso di pomata e rilasciare la palpebra inferiore.

Per impedire la fuoriuscita di pomata dopo il rilascio della palpebra inferiore afferrare delicatamente le ciglia della palpebra superiore e, mentre il paziente guarda in alto, alzare lievemente la palpebra superiore fino alla giustapposizione dei margini palpebrali. Può quindi essere applicato il bendaggio compressivo.

Somministrazione per via perioculare

La somministrazione per via perioculare può essere effettuata tramite iniezione sottocongiuntivale, iniezione retrobulbare e iniezione parabulbare. Attraverso l'iniezione sottocongiuntivale vengono veicolati nel segmento anteriore farmaci che non verrebbero adeguatamente assorbiti per via topica. L'iniezione viene praticata sotto la congiuntiva o

sotto la capsula di Tenone in modo che la sostanza inoculata abbia la possibilità di penetrare all'interno dell'occhio per diffusione tramite il limbus o la sclera.

Questo tipo di iniezioni vengono effettuate prevalentemente nelle infiammazioni e nelle infezioni più gravi del segmento anteriore.

Negli ultimi anni le iniezioni sottocongiuntivali sono state utilizzate sempre meno. Infatti diversi studi hanno evidenziato che livelli terapeutici simili possono essere mantenuti tramite somministrazione frequente di colliri rinforzati. Inoltre le iniezioni sottocongiuntivali, soprattutto se eseguite più volte nello stesso paziente sono spesso dolorose.

Le iniezioni retrobulbari vengono effettuate inserendo l'ago all'esterno della palpebra inferiore (o all'interno del fornice inferiore) e introducendolo lungo il cono muscolare.

Solitamente le iniezioni retrobulbari vengono usate in caso di gravi affezioni infiammatorie del segmento posteriore dell'occhio (coroiditi, neuriti ottiche). In questi casi vengono di solito iniettati corticosteroidi retard che, molto probabilmente penetrano nel globo oculare per un processo di diffusione.

Nel caso di iniezioni perioculari il farmaco viene iniettato lungo le pareti del bulbo oculare (iniezioni sottotenoniana anteriore e posteriore). Praticamente l'iniezione perioculare coincide con quella sottocongiuntivale e viene praticata attraverso la cute delle palpebre o il fornice congiuntivale. In questo caso il farmaco viene iniettato sotto la capsula di Tenone lungo la parete del bulbo nell'area corrispondente al segmento anteriore o posteriore o nella regione equatoriale.

Modalità di esecuzione di iniezioni sottocongiuntivali

Prima di iniettare il farmaco è opportuno cambiare l'ago con il quale la soluzione era stata prelevata. Di solito si usano aghi 26-28 gauge montati su siringhe da insulina.

È fondamentale che la congiuntiva sia bene anestetizzata prima di effettuare una iniezione.

A questo scopo è opportuno instillare un anestetico nel fornice congiuntivale ogni minuto per almeno 5 minuti. Eventualmente è opportuno mettere un tamponcino di cotone imbevuto di anestetico nel fornice congiuntivale a livello del sito di iniezione e lasciarlo in sede per 5 minuti. Si dice quindi al paziente di guardare in alto e contemporaneamente si everte con un dito la palpebra inferiore. Con l'altra mano si inserisce l'ago a livello del fornice inferiore nella congiuntiva bulbare e si inietta la soluzione. Per evitare accidentali perforazioni del globo oculare l'ago deve essere tenuto parallelo alla superficie dell'occhio stesso. Una volta iniettato il farmaco è opportuno bendare il paziente per qualche minuto.

Modalità di esecuzione di iniezioni perioculari

Iniezione sottotenoniana anteriore. Dopo avere anestetizzato la congiuntiva, aspirare il farmaco con una siringa da insulina o da 2 ml e sostituire l'ago usato per l'aspirazione con un ago 25-26 gauge. Chiedere quindi al paziente di guardare dal lato opposto a quello dell'iniezione. Afferrare quindi mediante pinze dentate la congiuntiva e la capsula di Tenone, introdurre l'ago attraverso di esse e iniettare circa 0,5-0,7 ml della soluzione.

Iniezione sottotenoniana posteriore. Dopo avere anestetizzato la congiuntiva, aspirare il farmaco con una siringa da 2 ml e sostituire l'ago usato per l'aspirazione con un ago 25-26 gauge. Chiedere al paziente di guardare dal lato opposto a quello dell'iniezione che viene eseguita in uno dei quadranti temporali. Rovesciare quindi la palpebra e inserire l'ago nella congiuntiva bulbare posteriormente, tenendolo il più vicino possibile alla superficie del bulbo. Con lo scopo di evitare di perforare accidentalmente il bulbo oculare è opportuno effettuare dei movimenti laterali mentre si inserisce l'ago osservando il limbus: un movimento di quest'ultimo indica che è stata perforata la sclera. Quando l'ago non può

essere inserito ulteriormente, aspirare per verificare che non sia stato penetrato un vaso sanguigno e iniettare 1 ml del farmaco.

Va sottolineato che se l'ago viene tenuto troppo lontano dal bulbo, non si verifica un sufficiente assorbimento del farmaco attraverso la sclera.

Modalita' di esecuzione di iniezioni retrobulbari

Prima di effettuare una iniezione retrobulbare e' opportuno disinfettare accuratamente la sede dell'iniezione con alcool e con ioduro di povidone. Si usano per l'iniezione aghi 24 gauge montati su siringhe da 5 ml contenenti circa 2-3 ml di soluzione. Anche in questo caso e' opportuno cambiare l'ago prima di effettuare l'iniezione. E' consigliabile inoltre farsi aiutare per tenere fermo il capo del paziente. Quest'ultimo viene sdraiato su un lettino e viene invitato a guardare in alto. L'ago viene inserito sopra il margine orbitario inferiore e viene indirizzato dapprima parallelo al pavimento orbitario e quindi con direzione antero-posteriore e obliqua dal basso verso l'alto. Quando l'ago non puo' essere inserito ulteriormente controllare che non sia stato penetrato un vaso ematico e iniettare lentamente il farmaco. Dopo l'iniezione e' opportuno comprimere un batuffolo di cotone con disinfettante a livello della sede di inserimento dell'ago per qualche minuto. E' opportuno inoltre l'occlusione dell'occhio del paziente per evitare il fastidio conseguente alla diplopia che spesso si manifesta dopo l'iniezione.

Somministrazione per via intracamerulare o intravitreale

Tramite queste vie di somministrazioni i farmaci raggiungono direttamente le strutture intraoculari ad elevate concentrazioni. Solitamente vengono iniettati antibiotici, chemioterapici e fibrinolitici. Vengono di solito iniettate piccole quantita' di farmaco a bassa concentrazione (da 0,1 a 0,2 ml) poiche' le alte concentrazioni possono essere tossiche per l'endotelio corneale, il cristallino e la retina.

La somministrazione intracamerulare viene di solito effettuata durante intervento di estrazione di cataratta allorché vengono iniettate delle sostanze viscoelastiche per proteggere l'endotelio corneale. Gli antibiotici non sono routinariamente iniettati in camera anteriore. Il rischio principale e' rappresentato dalle infezioni endoculari e dal rischio di tossicita' locale. Le iniezioni intravitreali di antibiotici sono spesso il trattamento di scelta in caso di endoftalmiti; l'iniezione di olio di silicone e' utilizzata in caso di distacco di retina complicato.

Somministrazione per via orale

La via di somministrazione orale viene utilizzata in quei casi in cui i farmaci non raggiungerebbero concentrazioni efficaci terapeuticamente dopo somministrazione locale. Fra i farmaci somministrati piu' frequentemente per via orale troviamo gli steroidi (uveiti, neuriti, oftalmopatia basedowiana, ecc.), gli antibiotici (in tutte le forme infettive), gli agenti emoreologici (retinopatia diabetica), gli inibitori dell'anidraasi carbonica (glaucoma), gli analgesici (dolore a livello orbitario) e gli antifibrinolitici (acido tranexamico in caso di emorragie oculari).

Somministrazione per via parenterale

La somministrazione parenterale (sottocutanea, endovena o intramuscolo) viene usata abbastanza frequentemente in oftalmologia. Per queste vie di somministrazione vengono iniettati soprattutto steroidi, antibiotici, anticoagulanti ed emoreologici.

Altre modalita' di somministrazione locale dei farmaci oftalmici

Per consentire una somministrazione topica prolungata sono stati messi in commercio negli ultimi anni degli inserti oculari che vengono inseriti nel fornice congiuntivale: tali inserti di forma ellittica sono costituiti da una parte centrale (che contiene il farmaco) e da una membrana esterna attraverso la quale il farmaco si diffonde a velocita' costante. Questi inserti hanno pero' avuto, per la scarsa compliance da parte del paziente, un bassissimo successo ed in Italia non sono attualmente in commercio. Un altro sistema che consente un rilascio prolungato nel tempo ed un migliore assorbimento locale del farmaco e' rappresentato dalle lenti a contatto terapeutiche, cioe' da lenti (solitamente di collagene bovino o porcino) imbevute di farmaco e messe a contatto con cornea e congiuntiva. Tali lenti di solito presentano, a seconda del tipo, una dissoluzione differenziata nel tempo (12-24-48-72 ore) e possiedono un'elevata permeabilita' all'ossigeno con conseguente assenza di alterazioni a carico del metabolismo corneale. L'applicazione di questi "scudi" al collagene e' preceduta da imbibizione effettuata direttamente nel loro contenitore per circa 10 minuti con il farmaco che si vuole utilizzare. Dai dati presenti in letteratura tale tipo di lenti e' di solito ben tollerate dal paziente e permette il rilascio di quantita' costanti di farmaco per periodi prolungati di tempo.

Un'altra possibilita' per aumentare la penetrazione dei farmaci nell'occhio e' rappresentata dalla ionoforesi (per la verita' usata molto raramente). Con questa tecnica la soluzione contenente il farmaco viene posta a contatto con la cornea tramite un piccolo recipiente che sostiene l'elettrodo. La carica dell'elettrodo dovra' essere analoga a quella del farmaco presente nella soluzione: la penetrazione del farmaco stesso all'interno dell'occhio si verifichera' per una differenza di potenziale.

Conservanti oftalmici

Nei vari prodotti per impiego topico oftalmico sono contenuti, oltre ad uno o piu' principi attivi, anche i cosiddetti eccipienti. Si tratta di sostanze che contribuiscono ad aumentare l'efficacia e la tollerabilita' dei prodotti in cui sono contenuti, oltre a favorire la loro conservazione nel tempo.

I piu' comuni tipi di eccipienti che possono essere riscontrati nei prodotti oftalmici sono i seguenti:

- 1) Conservanti, ovvero sostanze che inibiscono la proliferazione batterica che puo' verificarsi dopo l'apertura del prodotto. Fra i conservanti piu' comunemente usati troviamo il cloruro di benزالconio, il benzetonio cloridrato, il clorobutanolo, l'EDTA, i conservanti mercuriali (come il thimerosal), l'alcool feniletilico, il benzoato di sodio, il propionato di sodio e l'acido sorbico. Molti di questi agenti sono composti tensioattivi che, oltre ad inibire la proliferazione batterica, favoriscono la penetrazione dei farmaci attraverso la cornea.
- 2) Agenti impiegati specificamente con lo scopo di ridurre la tensione superficiale sulla superficie oculare per favorire la penetrazione dei principi attivi nelle strutture oculari: fra questi i piu' utilizzati sono il tiloxapolo, il polisorbato 20 e il polisorbato 80.
- 3) Agenti tamponanti che aiutano invece a mantenere il pH dei prodotti oftalmici il piu' vicino possibile a quello fisiologico. Questa azione e' fondamentale per consentire una buona tollerabilita' dei preparati e per conservare l'efficacia degli stessi. In questo gruppo troviamo l'acido acetico, il fosfato di sodio, l'idrossido di sodio, il citrato di sodio, il carbonato di sodio, il borato di sodio, il bicarbonato di sodio, il fosfato di potassio, il citrato di potassio, il carbonato di potassio, l'acido borico, l'acido cloridrico e l'acido acetico.
- 4) Agenti antiossidanti che prevengono o ritardano il deterioramento dei prodotti conseguente all'azione dell'ossigeno atmosferico. Fra queste sostanze le piu' comunemente

utilizzate sono l'EDTA, la tiourea, il tiosolfato di sodio, il metabisolfito di sodio e il sodio bisolfito.

5) Agenti aumentanti la viscosita' che sono utilizzati per aumentare il tempo di contatto del farmaco con le superfici oculari e quindi per aumentare la durata di azione dello stesso. I piu' comuni agenti di questo gruppo sono la carbossimetilcellulosa sodica, l'idrossietilcellulosa, l'idrossipropilmetilcellulosa, il glicole polietilenico, il polivinilpirrolidone, l'alcool polivinilacetico, il destrano 70, la gelatina, la glicerina, il polisorbato 80.

6) Sostanze che rendono le soluzioni oftalmiche isotoniche con le lacrime. Fra queste troviamo il cloruro di potassio, il glicole propilenico, il cloruro di sodio, la glicerina, il destrosio il destrano 40 e 70 e le sostanze tampone gia' descritte in precedenza.

Come si prepara un collirio

In questo manuale vengono presentati i farmaci oftalmici presenti in commercio sul mercato italiano. Tutti questi prodotti sono caratterizzati da notevole stabilita', uniformita' e sterilita'.

In alcuni casi pero' il medico deve provvedere da solo a preparare i colliri (ad esempio nel caso di colliri antibiotici rinforzati) per cui e' importante che abbia presente le regole base per la preparazione di una soluzione o di una sospensione.

I problemi maggiori da risolvere riguardano la stabilita', l'isotonia e la sterilita' dei preparati.

Stabilita'

La stabilita' dei farmaci per uso oftalmico dipende molto dal pH, dalla temperatura e dal grado di dissociazione del farmaco stesso. Diminuendo il pH la dissociazione delle basi deboli ad esempio aumenta e quindi aumenta anche la stabilita' in quanto gli alcaloidi sono molto piu' stabili a pH 5 che a pH 7. Inoltre va sottolineato che il deterioramento chimico seguito dall'inattivazione farmacologica e' una caratteristica negativa che hanno alcuni preparati oftalmici. Ad esempio molte soluzioni di antibiotici perdono il loro effetto antibatterico a temperatura ambiente nel giro di pochi giorni. E' opportuno quindi conoscere la stabilita' dei vari prodotti in soluzione in maniera da evitare la somministrazione di un preparato privo di effetto terapeutico.

Isotonia

L'occhio normalmente tollera soluzioni con concentrazioni di cloruro di sodio variabili dallo 0,7% al 2%. Allorche' la concentrazione del farmaco in un dato preparato supera il 5% occorre diluire il prodotto con soluzione fisiologica in quanto la soluzione e' ipertonica. Infatti, anche se le soluzioni ipertoniche sono rapidamente diluite dalle lacrime, l'instillazione di un preparato con tali caratteristiche puo' indurre un notevole fastidio al paziente.

Sterilita'

Durante le procedure di preparazione di un collirio e' abbastanza facile la contaminazione dello stesso ad opera di svariati microrganismi. Per questo, specie nel caso in cui il preparato debba essere somministrato a soggetti operati, e' opportuno preparare le soluzioni sotto cappa a flusso laminare. In alcuni casi puo' essere opportuno aggiungere ai preparati dei conservanti come il cloruro di benzalconio, gli alcool sostituiti, i mercuriali organici o il clorobutanolo.

Torna all'indice generale.