

ARS PHARMACEUTICA

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

Tomo XI - Núm. 11-12

Noviembre-Diciembre, 1970

Director: PROF. DR. JESUS CABO TORRES

Subdirector: PROF. DR. JOSE M.^a SUÑÉ ARBUSSA

Jefe de Redacción: PROF. Adj. DR. JUAN OLIVER VERD

Redacción y Administración:

FACULTAD DE FARMACIA. GRANADA-ESPAÑA

Imprime: Gráficas del Sur, S. A. -Boquerón, 27-Granada 1971

1.000 ejemplares

Dep. Legal GR. núm. 17-1960

Sumario

PAG.

TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD

- Estudio farmacotécnico de los esteres grasos de Polietilenglicoles. I.--Introducción, técnicas utilizadas y determinación de la incorporación de agua a mezclas binarias vaselina-emulgente, Por A. Parera y J. M.^a Suñé... 475
- Bases para una reglamentación de la prescripción y dispensación de estupefacientes en los Hospitales, Por J. M.^a Suñé, M.^a T. García-Monge y J. L. Valverde ... 501
- Control de estupefacientes en la Farmacia Hospitalaria, por J. M.^a Suñé, J. Musons y J. L. Valverde ... 507
- Algunos datos sobre la Biometereología en Sierra Nevada, por Presentación Espinosa y Pablo Prieto ... 513
- Notas sobre algunas comunidades Béticas con *Adiantum Capillus-Veneris* L., por J. Varo Alcalá y J. Fernández Casas ... 517
- Algunas consideraciones acerca del clima y suelos de olivar en la zona de Alhama (Granada), y su productividad, por C. Sierra Ruiz de la Fuente y M. Delgado Rodríguez ... 521

TRABAJOS DE COLABORACION

Influencia de la textura de los piensos compuestos en su aprovechamiento nutritivo. I. Efecto de diversos aglutinantes en la digestibilidad, valor nutritivo y coeficiente de eficacia en crecimiento de una dieta en ratas, Por M.^a Dolores Pintor, J. Boza y G. Varela 539

Estudio Fitoquímico del *Aconitum Lycoctonum* de Sierra Nevada. Nota I. Determinación cuantitativa de su contenido alcaloídico, por A. Villar del Fresno y J. Cabo Torres 551

BIBLIOGRAFIA 555

TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD

DEPARTAMENTO DE FARMACIA GALENICA

Prof. Dr. José M.^a Suñé

ESTUDIO FARMACOTECNICO DE LOS ESTERES GRASOS DE POLIETILENGLICOLES. I.—INTRODUCCION, TECNICAS UTILIZADAS Y DETERMINACION DE LA INCORPORACION DE AGUA A MEZCLAS BINARIAS VASELINA-EMULGENTE (*)

A. PARERA y J. M.^a SUÑÉ

Ars Pharm. XI, 475 (1970).

INTRODUCCION

El objeto de este trabajo es el estudio de las posibilidades que, desde el punto de vista puramente farmacéutico, pueden tener los esteres grasos de los polietilenglicoles. Tal estudio va a efectuarse de un modo gradual, comenzando por constituir con ellos, un sistema muy simple como es el que resulta de la incorporación de dichos esteres a un excipiente hidrofobo tan tradicional en Farmacia como la vaselina. Sobre este sistema binario *Vaselina-emulgente* se estudiarán algunas propiedades que estimamos pueden ser de interés farmacéutico como son la capacidad de incorporación de agua, extensibilidad de los productos resultantes y fase dispersante de los mismos.

El estudio de los resultados que se obtengan, ha de permitir elegir en cada momento el ester más apropiado, no sólo desde el punto de vista de la cantidad de agua o de solución acuosa medicamentosa a incorporar, sino también, a igualdad de poder emulsivo, elegir el más untuoso o extensible. Asimismo, como se pretende determinar los signos de las emulsiones que resulten, nos encontraremos en condiciones óptimas para elegir en cada caso el sistema más adecuado a las características de la piel sobre la que se pretende ejerza acción la pomada que se prepare.

En una segunda fase, al sistema binario *Vaselina-emulgente*, se le incorporará un alcohol alifático superior (alcohol cetílico), como estabilizador del sistema, constituyéndose, de esta forma, un sistema ternario *Vaselina-emulgente-alcohol cetílico* sobre el que se efectuarán idénticas pruebas que con el binario *Vaselina-emulgente*, lo que permitirá determinar la influencia de dicho alcohol sobre aquellas propiedades.

Finalmente se adicionará glicerina al sistema ternario lo que proporcionará el cuaternario *Vaselina-emulgente-alcohol cetílico-glicerina* que será objeto de ensayos idénticos a los mencionados anteriormente.

(*) Extracto de la tesis doctoral de D. Antonio Parera Vialard, dirigida por el Prof. J. M.^a Suñé. GRANADA 1970.

Véanse antecedentes bibliográficos en: A. Parera, ARS Pharm, XI, 169 (1970).

En este punto de nuestro trabajo nos encontraremos con un excipiente cualitativamente idéntico al "Hydrophilic Ointment" U.S.P. XV que hemos tomado como tipo para el ensayo de los esteres de polietilenglicol. La última fase de nuestros ensayos con este sistema cuaternario, la efectuaremos con un excipiente cualitativa y cuantitativamente análogo al "Hydrophilic Ointment" mencionado.

En la introducción a los apartados correspondientes se explicará debidamente la forma de llevar a efecto tales pruebas y se razonará el por qué de los ensayos que se efectúen y las fórmulas que se utilicen. Finalmente, el estudio comparativo de todos los resultados obtenidos en los distintos apartados, ha de permitir determinar:

- a) Proporción óptima de emulgente.
- b) Proporción óptima de alcohol cetílico.
- c) Proporción óptima de glicerina.

A lo largo de lo que se ha ido exponiendo, se ha hablado de unos sistemas, binario, ternario, cuaternario, y se ha hecho mención del "Hydrophilic Ointment" U.S.P. XV. Entre aquellos sistemas a ensayar y este excipiente, existe una estrecha relación ya que para su preparación se tomó como base la fórmula cualitativa y cuantitativa del preparado de la U.S.P. XV, como también se demostrará en los correspondientes apartados. No obstante lo dicho y sólo de un modo esquemático se incluyen aquí la fórmula original, la fórmula que se ha adoptado teniendo en cuenta la más fácil adquisición de los elementos que intervienen en ella, y una relación de los distintos sistemas a ensayar.

Hydrophilic Ointment, U.S.P.XV	Fórmula adoptada
Vaselina... .. 25 p.	Vaselina 25 p.
"Polyoxyl-40-Stearate" 5 p.	Emulgente... .. 5 p.
Alcohol estearílico 25 p.	Alcohol cetílico... .. 25 p.
Propilenglicol 12 p.	Glicerina 12 p.
Agua Purificada 33 p.	Agua "conservans" 33 p.
Metil-paraben 0,025 p.	
Propil-paraben 0,015 p.	

Sistemas a ensayar:

	00	0	1	2	3	4
Vaselina... ..	95	92,5	90	55,2	73,85	83,18
Emulgente	5	7,5	10	7,5	7,5	7,5
Alcohol cetílico	—	—	—	37,3	18,65	9,32
		5	6	7	8	
Vaselina... ..		55,85	64,85	69,35	37,2	
Emulgente		7,5	7,5	7,5	7,5	
Alcohol cetílico		18,65	18,65	18,65	37,3	
Glicerina		18,0	9,—	4,5	18,0	

La fórmula básica elegida lo ha sido en atención a las siguientes razones:

- Es oficial en un código medicamentoso (*).
- Interviene en ella como emulgente un ester de PEG.
- Es muy estable frente al calor y en el tiempo (**).
- Ha sido ampliamente experimentada, entre otros, por BARR y colab. (**) y por OSLET (***).

El trabajo de OSLET se refiere a la compatibilidad de los componentes de la fórmula con sustancias de uso frecuente en el campo de la Farmacia. Por estimarlo de interés se transcribe de dicho autor, si bien hay que hacer constar que no es completamente original, ya que él lo toma de SCHMIDT y colab. (****) o de la transcripción de SCHMITZ (37) pero lo amplía y actualiza Es el que sigue:

Principio activo		Principio activo	
<i>Antibióticos</i>		<i>Sales metálicas</i>	
Penicilina	(+++)	Oxido de Zinc	+++
Cloranfenicol	+++	Oxido de Titanio	+++
Tirotricina	---	Cloroamiduro de Mercurio	++
Sulfato de neomicina	?	Oxido de mercurio rojo	++
Bacitracina	(+++)	Nitrato de plata	—
<i>Esteroides</i>		<i>Anestésicos locales</i>	
Hidrocortisona	+++	Anestesia	+
Prednisona	+++	Novocaina HCl	(+)
<i>Sulfamidas</i>		Cocaina HCl	(—)
Sulfatiazol	+++	<i>Antisépticos</i>	
Sulfanilurea	—	Hexaclorofeno	+
Sulfisomidina	?	“Tripaflavina”	++
<i>Fenoles</i>		“Rivanol”	++
Resorcina	—	Yodo-yoduros	+
Pirogalol	—	<i>Varios</i>	
Fenol	→	Ac. bórico	+++
Ac. Salicílico	—	Ac. láctico y sus sales	+++
<i>Alquitranes</i>		Ac. undecilénico y sus sales	+++
Alquitrán de hulla	++	Ac. tánico	—
Alquitrán saponinado	+	Azufre	++
Ictiol	+	Alcanfor	++
Sulfobitaminato amónico	+	‘Bálsamo de Perú	+++
		Difenhidramina, HCl	++
		Solución de acetato de plomo	++

(*) “Epitome of the Pharmacopoeia a. National Formulary XII”, J. B. Lippincot Co., Philadelphia 1955, pág. 193.

(**) Barr, M., Grim, W. C. y Tice, L. F.: J. Amer. Pharm. Assoc., Pr. Ed., 15, 758 (1964)

(***) Oslet, J.: J. Pharm. Belg. 18, 121 (1963).

(****) Schmitt, Schweizer, Köhler y Reisen: “Salbenkurs in Kayserberg”, 1961. Ref. Op. cit. en (***), pág. 125.

- +++ El principio activo, a las concentraciones generalmente utilizadas en Farmacia, es compatible con la base. No se separa la fase acuosa de la emulsión después de cuatro semanas de conservación.
- ++ Buena compatibilidad entre la base y el principio activo a condición de que éste no esté a elevada concentración.
- + Compatible solamente con pequeñas cantidades de principio activo.
- Incompatibilidad física o disminución importante de actividad del principio activo.
- () Disminución parcial de la actividad del principio activo.

Por lo que respecta al trabajo de BARR y colab. (loc. cit.), se refiere preferentemente a la posibilidad de sustitución del laurilsulfato sódico del "Hydrophilic Ointment" U.S.P. XIV, por diferentes tipos de tensio-activos no iónicos como los "Span", "Tween" y algunos esteres de PEG. En el caso que nos ocupa, los "Myrj 45" ("Polyoxyethylene-8-stearate"), "Myrj 52" ("Polyoxyethylene-40-stearate") y "Myrj 59" ("Polyoxyethylene-100-stearate"). En él se mantiene sin modificar la fórmula básica oficial a excepción hecha del emulgente que va siendo reemplazado sucesivamente para dar lugar a cuatro fórmulas, una la original de U.S.P. XVI con laurilsulfato sódico, otra es la que se sustituye por mezcla de "Tween 60" (4,75 partes) y "Span 60" (6,25 p.), una tercera en que el emulgente es "Tween 80" (5 p.) y finalmente la última con "Myrj 52" (5 p.). Los autores del trabajo llegan a la conclusión de que las fórmulas segunda y cuarta son superiores a la tercera, que contiene solo el Polisorbato 80 (Tween 80) en cuanto a extensibilidad y textura. Indican asimismo que la que contiene "Myrj 52", es decir, la cuarta, es algo superior a la que posee la mezcla de "Tween" y "Span" como emulgente, como igualmente afirman que resulta muy superior a la que contiene laurilsulfato sódico, es decir, a la fórmula original.

1.—TECNICAS UTILIZADAS

1.1.—Preparación de los excipientes

La elaboración de las fórmulas se efectúa siempre por fusión e interposición conjunta en baño maría de los elementos que la integran. En todos los casos y cuando se trata de sustancias sólidas a la temperatura ordinaria, se sigue para la preparación del excipiente, la que es norma clásica en Farmacia Galénica, es decir, comenzar a fundir aquel componente cuyo punto de fusión sea el más elevado de entre los que constituyen la mezcla para después continuar añadiendo aquellos otros cuyo punto de fusión sea más bajo, incorporando por último los líquidos o de escasa viscosidad.

Conseguida la fusión e incorporados los demás elementos, se procede a la interposición y homogeneización de la mezcla por batido manual de la misma hasta total enfriamiento.

De acuerdo con los sistemas que se pretenden ensayar pueden distinguirse:

- a) Sistemas binarios (Vaselina emulgente).
- b) Sistemas ternarios (Vaselina-emulgente-alcohol cetílico).
- c) Sistemas cuaternarios (Vaselina-emulgente-alcohol cetílico-glicerina).

Para la elaboración de los sistemas a) y b) se siguen exactamente las normas señaladas al comienzo. Para c) se aplica la norma que Mc MAHON y cols. (91) recomiendan para los tensioactivos aniónicos y catiónicos, es decir, la incorporación primera del tensioactivo a la glicerina y adición de esta mezcla al resto de los componentes fundidos. Según Mc MAHON el emulsionamiento tiene lugar más fácilmente.

1.2.—Incorporación de agua

La hidratación de los excipientes que han de emplearse a lo largo del trabajo, se efectúa manualmente y en frío, ya que en ensayos previos de hidratación ha podido comprobarse que no existe diferencia sustancial entre la cantidad de agua susceptible de ser incorporada por un mismo excipiente de operar en frío o en caliente, es por lo que se ha adoptado para las experiencias a efectuar la técnica de incorporación en frío.

La hidratación según indicábamos antes, se efectúa manualmente. En efecto, pesada exactamente la muestra, se traslada a un mortero en donde se le va incorporando el agua poco a poco, hasta conseguir que el excipiente denote saturación de ella.

De los dispositivos manuales propuestos para la incorporación de agua, elegimos el empleado por SUÑÉ (92) constituido por mortero y pistilo de vidrio porque estimamos que resulta más fácil de manejar que la cápsula de acero inoxidable y espátula de madera o asta que propone VELON y que recoge CASTILLO QUEROL (93). Finalmente creemos que en el dispositivo-mortero-pistilo la incorporación de agua se verificará mucho más rápidamente que en el de cápsula-espátula, hecho éste nada despreciable habida cuenta lo que señala PERIS (94) entre las conclusiones de su Tesis Doctoral y que literalmente transcribimos: "La evaporación de agua es evidente durante su incorporación en frío a los excipientes, circunstancia que habrá de tenerse en cuenta para la determinación del índice de agua". Precisamente por esto procuraremos también, con objeto de evitar dichas pérdidas de agua por evaporación, no agitar durante largo tiempo la muestra al pretender conseguir la total incorporación del agua añadida.

Dispuesta la muestra y tras un batido previo de la misma con el fin de homogeneizarla, se le irá incorporando el agua desde una bureta. Después de cada adición se agita enérgicamente hasta conseguir el emulsionamiento del agua añadida. Se procede seguidamente, a la incorporación de nueva cantidad de agua y agitación subsiguiente, hasta alcanzar la saturación que se pretende.

El punto final de cada ensayo vendrá determinado por el momento en que el excipiente hidratado resbale ligeramente por las paredes del mortero. La cantidad de agua anterior a la que determinó tal hecho, y que se deberá sin lugar a dudas a una sobresaturación del excipiente, es la que tomaremos como valor a considerar. No habrá más que leer en la bureta dicha cantidad, para que refiriéndola a cien de excipiente, dé la capacidad máxima de incorporación del mismo expresada en %.

1.3.—*Extensibilidad*

El concepto de extensibilidad lo exponen DEL POZO y SUÑÉ (95) y definen “como la capacidad que tienen las pomadas para ser extendidas en condiciones fijadas”, queda amplia y suficientemente aclarado en el citado trabajo en el que también se describen las diferentes técnicas recomendadas por distintos autores para la determinación de dicho valor.

La técnica que en el mismo se recomienda para la determinación de la extensibilidad está basada en “medir el aumento de superficie de una determinada cantidad de pomada al someterla progresivamente a presiones crecientes a intervalos iguales de tiempo”. Dicha técnica es la que adoptaremos para las determinaciones que se efectúen en el presente trabajo con igual fin y es la que a continuación transcribimos.

Como aparato (“extensómetro”) sirve un tornillo micrométrico de los utilizados para cortes histológicos de tejidos vegetales, con la platina superior de 6 cm de diámetro perfectamente lisa, un cristal circular de tamaño exactamente igual al de aquella platina (o en su defecto un cristal cuadrado de lado igual al diámetro de la misma) de 25 g de peso y un juego de pesas de 50, 100, 200 y 500 gramos.

Se comienza por llenar con la pomada que se ensaya el hueco cilíndrico de 15 mm de diámetro que deja el tornillo micrométrico colocado en la posición 6 (es decir, seis vueltas completas del tornillo), se alisa la superficie, se coloca encima un portaobjetos y se comprime haciendo girar el tornillo, todo ello para homogeneizar el contenido y hacer desaparecer el aire que pudiera estar incluido en la masa. Se separa el porta y se asciende el tornillo hasta completar, con lo ascendido antes, tres divisiones (tres vueltas del mismo), con lo que la pomada es empujada por encima de la superficie de la platina en forma de cilindro. Esta cantidad de pomada se elimina con la espátula, de manera que la superficie quede perfectamente alisada. Se hace ascender de nuevo el tornillo hasta la posición cero, con lo que la superficie de la platina y del tornillo queda en un mismo plano. Sobre él se encuentra un cilindro de pomada de 3 mm de altura, puesto que cada giro entero del tornillo equivale a 1 mm. Se coloca el vidrio (peso=25 g) encima de este cilindro y se mantiene en esta posición durante un minuto. A continuación se van colocando sobre él, sucesivamente, las pesas en el orden indicado y de tal manera que cada una ejerza su presión durante un minuto exactamente. Por efecto de la presión que ejerce la pesa, la pomada se extiende bajo el cristal. Al cabo del minuto se miden los dos diámetros normales.

En la técnica de esta determinación, uno de los detalles previos de mayor cuidado es el de la colocación correcta de la placa de cristal sobre la pomada y de las pesas sobre la placa, puesto que el centro de gravedad de ambas deberá coincidir con el centro geométrico del cristal y éste, a su vez, con el de la plataforma del tornillo, pues de otro modo la extensión pudiera realizarse irregularmente.

Para lograrlo con las máximas garantías hemos dispuesto de un cristal grabado; sobre sus dos mediatrices, divididas en milímetros, pueden medirse los dos diámetros normales de la pomada extendida, y en su intersección se encuentra el centro geométrico del cristal.

Antes de seguir adelante, hemos de hacer constar el hecho de que, además del empleo del cristal como elemento para medir la superficie, existe también la técnica del papel milimetrado (96). Ahora bien, como para la determinación de este valor, tanto se puede utilizar el vidrio como el papel milimétrico, es decir, la elección del procedimiento para medir el área es libre, adoptamos el procedimiento del cristal por estimarlo mucho más rápido que el del papel milimetrado, habida cuenta del número de determinaciones de extensibilidad a efectuar.

Para la expresión de los resultados adoptamos la modificación propuesta por SUÑÉ, FRIGOLS y GARCIA FERNANDEZ (97). En consecuencia, y de acuerdo también con lo que allí se indica, mediremos dos diámetros normales de la superficie elipsoidal y con los valores hallados no habrá más que aplicar para calcular la superficie, la fórmula $S = a \cdot b$, correspondiente al área de la elipse.

Finalmente, siendo la temperatura, como indican DEL POZO y SUÑÉ (95), de señalada influencia sobre la extensibilidad, las determinaciones que efectuemos lo serán siempre a la misma temperatura, o, en caso contrario, se indicará la temperatura a que se ha operado.

1.4.—*Determinación de la fase dispersante*

En 1956 SUÑÉ (98) en un trabajo sobre ensayos de pomadas emulsión, describe, entre otros, los destinados a la determinación de la fase dispersante en el que se hace mención de los métodos de ROBERTSON o de los colorantes, de BRIGGS o de la dilución, del de CLAYTON cuyo fundamento estriba en la medida de la conductividad eléctrica, así como el de CARRIERE o refractométrico para finalizar señalando el método del cremado. Posteriormente, 1964, PERIS y SUÑÉ (99) efectúan una revisión experimental de los procedimientos para determinar el signo de una emulsión mediante colorantes y por dilución. En el mismo trabajo describen minuciosamente una técnica microscópica basada en la observación de las líneas de BECKE (técnica refractométrica de Carrière-Van der Burg) que, según dichos autores, ha dado buenos resultados en la mayor parte de las emulsiones ensayadas.

Finalmente en 1966 NOVAK (100) efectúa asimismo una revisión de las diversas técnicas para dicha determinación, así como de las posibles causas de error de las mismas. Las técnicas que en este último trabajo se describen, se reseñan resumidas a continuación.

1.4.1.—*Método de la dilución.*

Se puede efectuar este ensayo, o con una gota de emulsión o con unos gramos de la misma. Si se opera con una gota no habrá más que dejar caer la emulsión sobre agua. Si dicha gota difunde rápidamente en forma de gotitas más pequeñas que se extienden por la superficie del agua, se estima como acuosa la fase externa de la emulsión. Si permanece intacta la fase externa es oleosa.

Si en vez de una gota se toman algunos gramos de la emulsión y se disponen en un matraz que contenga unos 50 ml. de agua y se agita seguidamente, si después de agitar se observa enturbiamiento y formación de espuma abundante se trata de un sistema de fase externa acuosa; si después de agitar el líquido se encuentra transparente y no forma espuma, la fase dispersante es oleosa.

1.4.2.—*Método del indicador o de los colorantes.*

Para efectuarlo se prepara una extensión de dos milímetros de espesor sobre la que se colocan sendas gotas de solución acuosa de azul de metileno y solución oleosa de Sudan III. Si el azul de metileno difunde el sistema es O/A si el que difunde es el Sudan III la fase externa del sistema será oleosa.

1.4.3. *Método del Microscopio.*

Este método puede desarrollarse por tres técnicas:

1.º—Empleo de fases coloreadas recientes. Esta técnica se usa cuando conocidas en conjunto las emulsiones, surgen dudas al ensayar el tipo de ellas. La fase oleosa se colorea con Sudan III y la acuosa con azul de metileno o anaranjado de metilo. Al microscopio se observa qué coloración presentan las fases individualmente.

2.º—Coloración en porta-objetos. Se procede prácticamente como se ha descrito en el Método del indicador, con la única diferencia que la observación se efectúa con la ayuda del microscopio.

3.º—Determinación de los tipos sin coloración previa (Método Simmonite). Para realizarla se deposita sobre un porta una gota de la emulsión; si al levantar el objetivo aparece un borde claro alrededor de la gotitas y en el punto central una mancha luminosa se trata de una emulsión O/A.

1.4.4.—*Método del papel de filtro.*

Tomando aproximadamente un gramo de la emulsión a ensayar y extendiéndolo sin apretar sobre un papel de filtro puede ocurrir, al cabo de unas horas, que aparezcan los bordes del papel humedecidos; se trata entonces de una emulsión O/A las emulsiones A/O no presentan dicho reborde.

Modificación de TRONNIER y BUSSIUS (101). Estos autores modifican el Método del papel de filtro, antes descrito, de la siguiente forma: Introducen previamente dicho papel en una solución al 20 por ciento de cloruro de cobalto y una vez humedecido lo dejan secar. El papel así preparado queda ya en disposición de ser utilizado. Para ensayar las emulsiones con dicho papel se coloca, como antes

se dijo, un gramo, aproximadamente del material que se ensaya; se deja unos 20 minutos pasados los cuales se observa lo ocurrido. Si aparece una coloración azul al dorso del papel de prueba, se trata de un sistema de fase externa acuosa y si no aparece, será de signo contrario al anterior.

1.4.5.—Análisis mediante la conductibilidad eléctrica.

El método está basado en la diferente conductibilidad eléctrica del agua y las grasas. Conduce bien la primera y son malas conductoras las segundas; como consecuencia de ello en las emulsiones de fase externa acuosa la conductibilidad eléctrica del sistema será mucho mayor que las de fase externa oleosa. Para llevar a cabo el ensayo recomienda NOVAK (loc. cit.) el empleo de un aparato que designa con el nombre de "Typomat" cuyo funcionamiento describe.

La precisión del método y aparato según NOVAK, es, para emulsiones A/O del orden del 100 por ciento indicando asimismo que dicho valor es independiente de la presencia de electrolitos en la fase acuosa.

Puede indicar también la estabilidad de dichas emulsiones.

HOLZNER (102) hace un estudio bastante extenso del empleo práctico de la relación de conductibilidad. Analiza los distintos factores que pueden influir en ella y los agrupa en:

- 1) Tipo de emulsión.
- 2) Clase de emulgente.
- 3) Grado de dispersión.
- 4) Estabilidad.
- 5) Contenido de electrolitos.
- 6) Porcentaje de agua.
- 7) Temperatura.
- 8) Consistencia.

Apunta también que las medidas obtenidas en los grupos 1 al 4 son características notables para el análisis evolución y control en la producción de emulsiones.

De las técnicas descritas, elegimos la 1.4.2. porque además de ser muy usual para la determinación de fases, se adapta perfectamente al carácter eminentemente manual seguido en todas las determinaciones de este trabajo.

2.—MEZCLAS BINARIAS VASELINA-EMULGENTE.

2.1.—Selección de emulgentes.

Resultaría enormemente largo el estudio de todos los ésteres de polietilenglicol desde el punto de vista de su comportamiento tecnológico y, sin duda alguna, se saldría de los límites impuestos a este trabajo. Ello obliga a una selección de los mismos procurando que los productos elegidos resulten suficientemente representativos del grupo.

La selección se ha hecho atendiendo a los dos componentes del éster: radical ácido y cadena polietilenglicólica. En cada caso se han ele-

gido los más utilizados en la práctica tecnológica farmacéutica y cosmética, a saber:

Radical ácido: Laúrico, Esteárico, Oleico.

Cadena Polietilenglicólica: PEG 400, PEG 1540, PEG 4.000.

En cada serie de ensayos mantenido constante uno de los elementos constitutivos del ester y variando el otro ha de conseguirse el estudio del componente variable lo que conduce a la determinación, por una parte, de la influencia de la cadena polietilenglicólica y, por otro, de la influencia del radical ácido.

Para lo primero, influencia de la cadena polietilenglicólica, se ha elegido el radical esteárico como base por ser el más corrientemente citado en la bibliografía especializada y el más utilizado en la práctica. Se han estudiado, pues, los siguientes esteres:

Estearato de PEG 400

Estearato de PEG 1.540

Estearato de PEG 4.000.

Para lo segundo, influencia del radical ácido, se ha elegido la serie correspondiente al Polietilenglicol 400 por idénticas razones aducidas en el caso anterior. Ello ha conducido al estudio de los esteres siguientes:

Laurato de PEG 400

Oleato de PEG 400

Estearato de PEG 400.

2.2.—*Descripción de los emulgentes estudiados.*

Los emulgentes estudiados lo han sido, en principio, por partida cuádruple, ya que se han obtenido de las siguientes firmas (*):

Gattefossó S.F.P.A.

Glyco Ibérica, S. A.

Lindsor, S. A.

Thomas y Cía.

La descripción de los esteres estudiados es la que sigue:

LAURATO DE PEG 400

Líquido, ligeramente viscoso, color amarillo muy pálido, casi incoloro, olor débil y sabor que recuerda al del jabón aunque menos intenso.

(*) A todas ellas hemos de expresar nuestro reconocimiento por su colaboración aportando cuanto material de su fabricación nos ha sido necesario.

OLEATO DE PEG 400

Líquido, color amarillo claro, suave, sabor ligeramente acre que recuerda al final al del aceite de ricino aunque por su menor viscosidad su tacto no resulta tan desagradable.

MONOESTEARATO DE PEG 400

Sólido pastoso, suave al tacto, color que recuerda al de la nata, es decir blanco amarillento, olor graso poco perceptible y sabor algo amargo y áspero.

MONOESTEARATO DE PEG 1.540

Sólido pastoso de consistencia algo superior al 400, color blanco sucio, olor muy poco perceptible, casi inodoro y sabor que recuerda al de la mantequilla sin sal.

MONOESTEARATO DE PEG 4.000

Sólido de aspecto céreo, color blanco amarillento casi ambarino, inodoro, sabor muy poco perceptible y por tanto, poco o nada definible.

2.3.—Plan de Trabajo.

El estudio de los esteres de polietilenglicol interesa hacerlo desde un punto de vista tecnológico farmacéutico y cosmético y bajo tal orientación interesa fundamentalmente el estudio de su poder emulgente.

Para ello ha de contarse con las dos fases integrantes de la emulsión en potencia, agua por una parte y un sistema lipófilo adecuado tanto por su corriente utilización práctica como por sus características de suficiente inercia química: La vaselina filante, vaselina oficial, cumple con los requisitos idóneos. Por tanto, se toman como componentes de ensayo la vaselina, el agua y el emulgente.

El objeto fundamental del trabajo es el estudio del comportamiento de los emulgentes. Es lógico que, para ello, se mantengan fijos, cualitativamente hablando, los componentes vaselina y agua y se modifique el emulgente para estudiar comparativamente los cinco seleccionados de cada una de las firmas elaboradoras. Es razonable asimismo que se modifique la proporción del emulgente para estudiar la influencia de la misma.

Por tanto,

- a) Preparación del excipiente binario, objeto de estudio y punto de partida:

Emulgente	x gramos
Vaselina c.s.p.	100 gramos

Se adiciona el emulgente a la vaselina previamente fundida, sobre baño maría, se separa del baño y se bate hasta total enfriamiento y formación de masa homogénea.

- b) Determinación de la capacidad de incorporación de agua (técnica descrita).
- b.a) Influencia del tipo de emulgente:
- Del radical ácido.
 - De la cadena polietilenglicólica.
 - De la procedencia (firma proveedora)
- b.b.) Influencia de la proporción de emulgente:
Determinación de la proporción óptima.
- c) Determinación de la extensibilidad de las fórmulas hidratadas.
- d) Determinación de la fase dispersante de las fórmulas hidratadas.

La proporción de emulgente utilizado ya se indicaba en la introducción al Trabajo. Se toma como base la del Ungüento hidrofílico de U.S.P. XV en el que por cada 67 partes de excipiente anhidro existen 5 partes de emulgente, lo que significa el 7,462 por ciento que se redondea a 7,5 por ciento para dar origen al excipiente 0 de fórmula:

Excipiente 0

Emulgente	7,5 p.
Vaselina	92,5 p.
Total	100,0 p.

Con objeto de estudiar la influencia de la proporción de emulgente, se preparan otros dos excipientes binarios, 00 y 1, modificando la proporción a 5 y 10 respectivamente, son los siguiente:

Excipiente 00

Excipiente 1

Emulgente	5 p.
Vaselina	95 p.
Total	100 p.

Emulgente	10 p.
Vaselina	90 p.
Total	100 p.

De cada uno de los excipientes se preparan un total de veinte variantes que corresponden a las obtenidas con cada uno de los cinco emulgentes seleccionados de cada una de las cuatro firmas elaboradoras.

2.3.1.—*Determinación de la incorporación de agua.*

La incorporación de agua a los excipientes se ha efectuado de acuerdo con la técnica descrita en el apartado 1.2. Se toma nota de las circunstancias de la incorporación cada 5 ml. sobre 100 gramos de excipiente y se expresa con arreglo a la siguiente nomenclatura:

H = Incorporación homogénea.

R = Incorporación con dificultad; la masa resbala en el recipiente.

N = No incorpora o se incorpora sin conseguirse masa homogénea.

G = Se incorpora pero la masa se presenta grumosa como de leche cortada

2.3.1.1.—*Excipiente 0*a) *Resultados experimentales.*

Los resultados experimentales obtenidos se incluyen a continuación en forma de cuadro. En cada cuadro se separan con una línea quebrada continua los valores de incorporación homogénea de los de incorporación dudosa y mediante línea quebrada de trazos estos últimos de los de no incorporación.

EXCIPIENTE 0 Emulgente GATTEFOSSE

H ₂ O	Lau 400	01 400	Est 400	Est 1540	Est 4000
5	H	H	H	H	H
10	H	H	H	H	H
15	H	H	H	H	H
20	H	H	H	H	H
25	H	H	H	H	H
30	N	R	H	R	R
35	—	N	H	N	N
40	—	—	H	—	—
45	—	—	H	—	—
50	—	—	H	—	—
55	—	—	H	—	—
60	—	—	H	—	—
65	—	—	H	—	—
70	—	—	R	—	—
80	—	—	R	—	—
90	—	—	R	—	—
100	—	—	R	—	—
110	—	—	R	—	—
120	—	—	N	—	—

EXCIPIENTE 0

Emulgente LINDSOR

H ₂ O	Lau 400	01 400	Est 400	Est 1540	Est 4000
5	H	H	H	H	H
10	H	H	H	H	H
15	H	H	H	R	H
20	H	H	H	R	H
25	H	H	H	N	H
30	R	H	H	—	R
35	N	R	H	—	N
40	—	R	H	—	—
45	—	R	H	—	—
50	—	N	R	—	—
55	—	—	N	—	—

EXCIPIENTE 0

Emulgente: GLYCO IBERICA

H ₂ O	Lau 400	01 400	Est 400	Est 1540	Est 4000
5	H	H	H	H	H
10	H	H	H	H	H
15	H	H	H	H	H
20	H	H	H	H	H
25	R	R	H	H	H
30	N	N	H	H	R
35	—	—	H	H	N
40	—	—	H	R	
45	—	—	H	N	
50	—	—	H		
55	—	—	H		
60	—	—	H		
65	—	—	G		
70	—	—	G		
75	—	—	G		
80	—	—	G		
85	—	—	N		

EXCIPIENTE 0

Emulgente: THOMAS

H ₂ O	Lau 400	01 400	Est 400	Est 1540	Est 4000
5	H	H	H	H	H
10	H	H	H	H	H
15	H	H	H	H	H
20	H	H	H	H	H
25	R	H	H	H	R
30	N	R	H	R	R
35	—	N	H	N	R
40	—	—	H	—	R
45	—	—	R	—	R
50	—	—	N	—	N

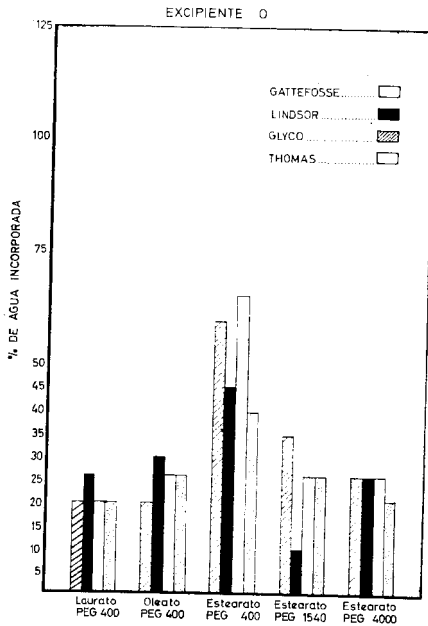


Fig. 1

b) Observaciones.

Se ha observado en la preparación de las fórmulas a ensayar que en los esteres poco solubles en la vaselina, el emulgente se dispone en la parte inferior de la cápsula y mientras permanece la masa flúida tiende a depositarse; ello obliga a agitar muy bien una vez conseguida la solidificación con el fin de que el emulgente quede bien distribuido en la masa resultante.

Se ha observado asimismo que el punto final en la incorporación de agua no es semejante para los distintos excipientes ensayados. Así, cuando el excipiente lleva como emulgente el estearato de PEG 400, sea cual fuere la firma elaboradora, se puede apreciar como a medida que el excipiente se va hidratando se produce una pérdida de homogeneidad y consistencia, pero sin que llegue a expeler el agua; es decir, que se manifiesta primero por una pérdida de consistencia, que se traduce en que el excipiente, en principio filante, pierde esta propiedad casi completamente hasta llegar a constituir una a manera de leche, en la que a simple vista pueden apreciarse pequeños grumos de, al parecer, vaselina dando la impresión, cuando la proporción de agua es muy elevada, de haberse efectuado un lavado del excipiente original quedando por un lado la mayor parte de la vaselina y por otro una emulsión constituida por el exceso de agua y algo de vaselina. En los excipientes preparados con los demás esteres, el grado máximo de hidratación no se manifiesta por una pérdida de consistencia y homogeneidad, características del caso

anterior, sino porque permaneciendo perfectamente homogéneo el excipiente, el exceso de agua no incorporada queda en forma de gotitas ya de aspecto lechoso, ya casi transparentes.

Se observa con carácter general que todos los excipientes, si están recientemente preparados, admiten el agua mejor y más rápidamente que si llevan preparados algún tiempo. Este hecho tiene lugar sea cual fuere el ester considerado y la firma elaboradora del mismo.

Conviene dejar constancia del carácter no lavable observado en los excipientes hidratados con un 25 por ciento de agua, comportamiento anormal de acuerdo con la polaridad teórica de los emulgentes ensayados y que deberá confirmarse o explicarse al hacer el estudio de la fase dominante de los sistemas obtenidos.

c) *Consideraciones.*

El estudio comparativo de los cuadros de valores y, de manera especial, del diagrama de barras que los reúne, lleva a las siguientes consideraciones principales.

- 1.^a—Los emulgentes homólogos de diferente firma productora estudiados en fórmula binaria con vaselina y proporción del 7,5 por ciento dan valores de incorporación de agua en general semejantes.
- 2.^a—El estearato de PEG 400 proporciona valores superiores (dobles aproximadamente) que los demás emulgentes, y ello para todas las firmas ensayadas. Pueden fijarse entre el 40 y el 60 por ciento.
- 3.^a—Los demás emulgentes ensayados (laurato y oleato de PEG 400 y estearatos de PEG 1.540 y 4.000) proporcionan valores comprendidos entre el 20 y el 30 por ciento. Se exceptúan los estearatos de PEG 1.540 de Glyco y Lindsor por separarse algo por exceso y por defecto respectivamente de lo normal, tal vez debido a contener alguna proporción de otros esteres.

Puede concluirse que en las condiciones experimentadas proporciona los mejores resultados el radical esteárico y la cadena polietenglicólica 400.

2.3.1.2.—*Excipiente 00*

Se diferencia del excipiente 0 sólo en la proporción de emulgente que en este caso es del 5 por ciento.

La incorporación de agua se realiza de acuerdo con lo que se detalla en el excipiente 0 (apartado 2.3.1.1.).

a) *Resultados experimentales.*

Los valores experimentales obtenidos se incluyen a continuación en forma de cuadro con líneas de separación de manera similar a lo hecho con el excipiente 0.

EXCIPIENTE 00

Emulgente: GATTEFOSSE

H ₂ O	Lau 400	01 400	Est 400	Est 1540	Est 4000
5	H	H	H	H	H
10	H	H	H	H	H
15	H	H	H	H	H
20	H	R	H	H	H
25	R	R	H	H	H
30	N	N	H	R	R
35	—	—	H	N	R
40	—	—	H	—	N
45	—	—	H	—	—
50	—	—	R	—	—
55	—	—	N	—	—

EXCIPIENTE 00

Emulgente: LINDSOR

H ₂ O	Lau 400	01 400	Est 400	Est 1540	Est 4000
5	H	H	H	H	H
10	H	H	H	H	H
15	H	H	H	H	H
20	H	H	H	H	H
25	H	H	H	H	H
30	H	R	H	R	R
35	N	R	H	N	N
40	—	N	H	—	—
45	—	—	R	—	—
45	—	—	R	—	—
50	—	—	R	—	—
55	—	—	N	—	—

EXCIPIENTE 00

Emulgente: GLYCO IBERICA

H ₂ O	Lau 400	01 400	Est 400	Est 1540	Est 4000
5	H	H	H	H	H
10	H	H	H	H	H
15	H	H	H	H	H
20	H	R	H	H	H
25	R	N	H	R	H
30	N	—	H	N	R
35	—	—	H	—	N
40	—	—	H	—	—
45	—	—	R	—	—
50	—	—	R	—	—
55	—	—	N	—	—

EXCIPIENTE 00

Emulgente: THOMAS

H ₂ O	Lau 400	01 400	Est 400	Est 1540	Est 4000
5	H	H	H	H	H
10	H	H	H	H	H
15	H	H	H	H	H
20	H	H	H	H	H
25	R	R	R	R	R
30	N	N	N	N	N

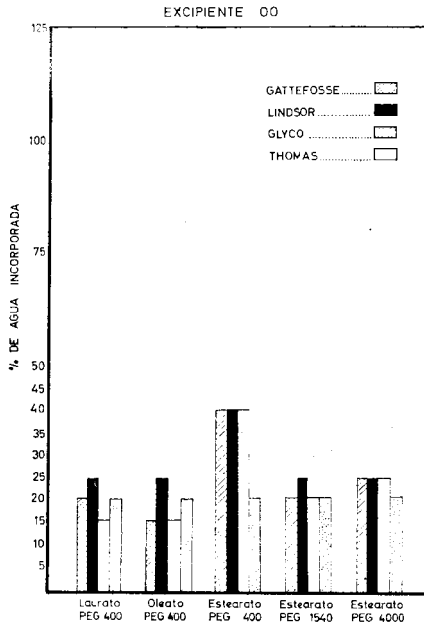


Fig. 2

b) Consideraciones

Del estudio comparativo de los cuadros de valores correspondientes al excipiente 00 y, de manera especial, del diagrama de barras que los reúne, se deducen las siguientes consideraciones:

- 1.^a—Los emulgentes de diferente firma, estudiados en fórmula binaria con vaselina y proporción del 5 por ciento, dan valores de incorporación de agua semejantes entre sí y ligeramente inferiores a los obtenidos con el 7,5 por ciento de emulgente. (15 a 25 por ciento).
- 2.^a—El estearato de PEG 400 proporciona valores superiores a los demás emulgentes pero inferiores en el excipiente 00 a los obtenidos con el excipiente 0 ya que como máximo alcanzan en el excipiente 00 el 40 por ciento. Es decir, la disminución de la proporción de emulgentes del 7,5 al 5 por ciento influye disminuyendo la capacidad de incorporación de agua. Un estearato de PEG 400, el de la firma THOMAS, proporciona un valor sensiblemente inferior, similar al de los excipientes de diferente radical ácido o distinta cadena polietilenglicólica.

Puede concluirse que la proporción del 5 por ciento de emulgente resulta menos adecuada que la del 7,5 por ciento por lo que respecta a la incorporación de agua.

2.3.1.3.—*Excipiente 1*

Como se indica en la introducción, sólo se diferencia de los excipientes 0 y 00 en la proporción de emulgentes que en el excipiente 1 es del 10 por ciento. Con su ensayo se pretende estudiar la influencia del aumento en la proporción de emulgente del 7,5 al 10 por ciento.

Con objeto de acortar la duración de los ensayos se procede a la incorporación de una cantidad inicial de agua consistente en el 25 por ciento del excipiente, mínimo que suponemos incorporará vistos los resultados anteriores. De incorporarlo de manera homogénea se pasará a intentar el 50, 75 y 100 por ciento.

a) *Resultados experimentales.*

Los valores experimentales obtenidos se incluyen a continuación en forma de cuadro con las líneas de separación que se indicaban al hacerlo del excipiente 0.

EXCIPIENTE 1			Emulgente: GATTEFOSSE		
H ₂ O	Lau 400	01 400	Est 400	Est 1540	Est 4000
25	H	H	H	H	H
50	N	N	H	N	R
75	—	—	N	—	N
100	—	—	R	—	—
125	—	—	G	—	—
150	—	—	G	—	—
175	—	—	G	—	—
200	—	—	N	—	—

EXCIPIENTE 1			Emulgente: LYNDSOR		
H ₂ O	Lau 400	01 400	Est 400	Est 1540	Est 4000
25	H	H	H	H	H
50	N	N	H	R	N
75	—	—	H	N	—
100	—	—	H	—	—
125	—	—	H	—	—
150	—	—	N	—	—

EXCIPIENTE 1

Emulgente: GLYCO IBERICA

H ₂ O	Lau 400	01 400	Est 400	Est 1540	Est 4000
25	H	H	H	H	H
50	N	N	H	N	R
75	—	—	H	—	N
100	—	—	R	—	—
125	—	—	N	—	—

EXCIPIENTE 1

Emulgente: THOMAS

H ₂ O	Lau 400	01 400	Est 400	Est 1540	Est 4000
25	H	H	H	H	H
50	N	N	R	R	N
75	—	—	R	N	—
100	—	—	N	—	—

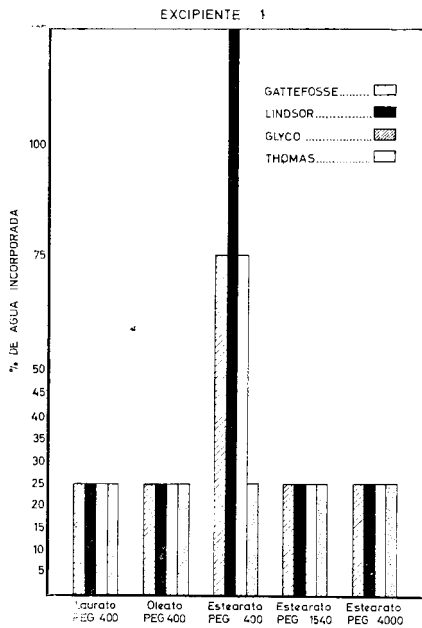


Fig. 3

b) Consideraciones

El estudio comparativo de los cuadros de valores correspondientes al excipiente 1 (10 por ciento de emulgente en vaselina) y, de manera especial, del diagrama de barras que los reúne, conduce a las siguientes consideraciones:

- 1.^a—Los emulgentes homólogos de diferente firma, estudiados en fórmula binaria con vaselina, proporcionan valores de incorporación de agua en general semejantes entre sí. Tan sólo cabe destacar diferencias en las fórmulas obtenidas con Estearato de PEG 400.
- 2.^a—En efecto, el estearato de PEG 400 proporciona valores de dos a tres veces superiores cuando procede de las firmas Gattefossé y Lindsor (75 de agua para 100 de excipiente aproximadamente) y un valor inexplicable similar a los demás emulgentes de diferente radical o cadena para el de la firma Thomas. El aumento en la proporción de emulgente determina incremento en agua incorporada excepto para el procedente de la casa Thomas.
- 3.^a—Los demás emulgentes ensayados (laurato y oleato de PEG 400 y estearatos de PEG 1540 y 4000) proporcionan valores mínimos de incorporación de agua del 25 por ciento que sin duda son mayores, sin alcanzar en ningún caso el 50 por ciento, para las fórmulas con estearato de PEG 4000 de Gattefossé y Glyco y para los que contienen el estearato de PEG 1540 de Lindsor y Thomas que casi incorporan el 50 por ciento, sin que pueda darse por buena del todo la incorporación por resbalar la masa por las paredes del mortero. En general el aumento en la proporción de emulgente determina un incremento, aunque leve, en la capacidad de incorporación de agua.

Puede concluirse que la proporción del 10 por ciento de emulgente resulta más adecuada que la del 7,5 por ciento por lo que respecta a incorporación de agua.

2.3.1.4.—Diagrama-resumen de resultados

Con objeto de poder comparar los resultados obtenidos con los diferentes emulgentes en fórmulas binarias con vaselina a la que se incorporan al 5 por ciento (excipiente 00) 7,5 por ciento (excipiente 0) y 10 por ciento (excipiente 1), se reúnen en una sola hoja seis diagramas de barras, dos de ellos repetidos para una mejor comparación (los E).

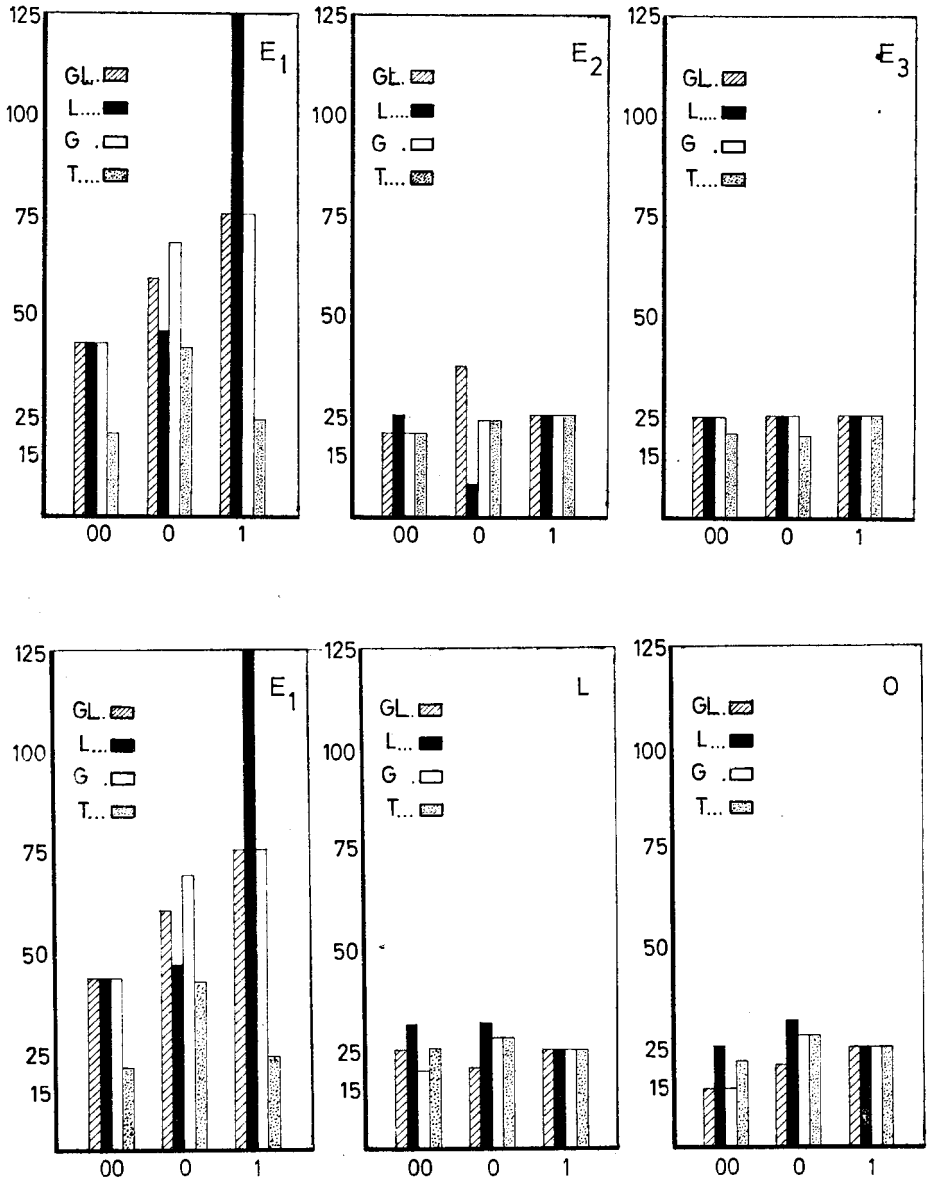


Fig. 4

En cada diagrama se agrupan los valores de incorporación de agua alcanzados para un tipo de emulgente con las fórmulas 00, 0 y 1.

La primera fila agrupa los diagramas correspondientes a esteres del mismo radical ácido y diferente cadena polietilenglicólica (E_1 = Estearato de PEG 400, E_2 = Estearato de PEG 1540 y E_3 = Estearato de PEG 4000).

La segunda fila agrupa los diagramas correspondientes a esteres de igual cadena polietilenglicólica, la 400, y diferente radical ácido (E_1 = Estearato, L = Laurato y O = Oleato).

El diagrama-resumen no necesita prácticamente comentario. La superioridad del Estearato de PEG 400 es clarísima por lo que respecta a incorporación de agua y la influencia de la proporción del mismo es también suficientemente clara en cuanto a incrementar dicho poder de incorporación con la salvedad del emulgente de la firma Thomas que muestra su óptimo en el 7,5 por ciento de emulgente y en el óptimo, valor ligeramente inferior al de los emulgentes de otras procedencias.

2.3.1.5.—Fórmulas con proporción de emulgente superior al 10 por 100

De los ensayos anteriores se deduce sin lugar a dudas la influencia en la incorporación de agua de la proporción de emulgente en el caso del Estearato de PEG 400 y la casi no influencia en los demás casos.

Con objeto de corroborarlo se procede al ensayo de una fórmula binaria con un 20 por ciento de emulgente en vaselina utilizando como emulgente los tres estearatos de PEG 400, 1540 y 4000, todos ellos de la firma Glyco.

Los resultados que se obtienen son los siguientes:

H ₂ O (%)	Est 400	Est 1540	Est 4000
25	H	H	H
50	H	N	H
75	H	—	N
100	H	—	—
125	H	—	—
150	H	—	—
175	R	—	—
200	R	—	—

Los resultados confirman los obtenidos con el excipiente 1 (10 por ciento de excipiente) en el sentido de que el estearato de PEG 400 determina un incremento notable en la incorporación de agua al aumentar la proporción de emulgente, mientras que prácticamente no la modifica en el caso de los estearatos de PEG 1540 y 4000.

Todavía se efectúa un nuevo ensayo, éste solo con Estearato de PEG 400 de la firma Glyco, incorporándolo a vaselina al 30 por ciento.

Se consigne homogénea incorporación de hasta 250 por ciento de agua, resultando ligeramente grumosa la fórmula obtenida con 275 por ciento.

En el cuadro que sigue se reúnen los valores máximos de incorporación de agua alcanzados para las diferentes proporciones de Estearato de PEG 400 y los porcentajes de incremento que representan el emulgente y el agua en relación con los valores del excipiente 00 tomados como base.

Excipiente	Emulgente (%)	Incremento (%)	Agua incorporada	Incremento agua incorporada (%)
00	5	—	40	—
0	7,5	50	60	50
1	10	100	75	87,5
A	20	300	1500	270
B	30	500	250	525

Los valores emulgente-agua incorporada y porcentaje de incremento de emulgente-porcentaje de incremento de agua se trasladan a ejes de coordenadas para trazar las líneas de unión de los puntos homólogos. Puede observarse que la línea resultante es sensiblemente recta, expresión de una práctica proporcionalidad directa entre emulgente y agua incorporada.

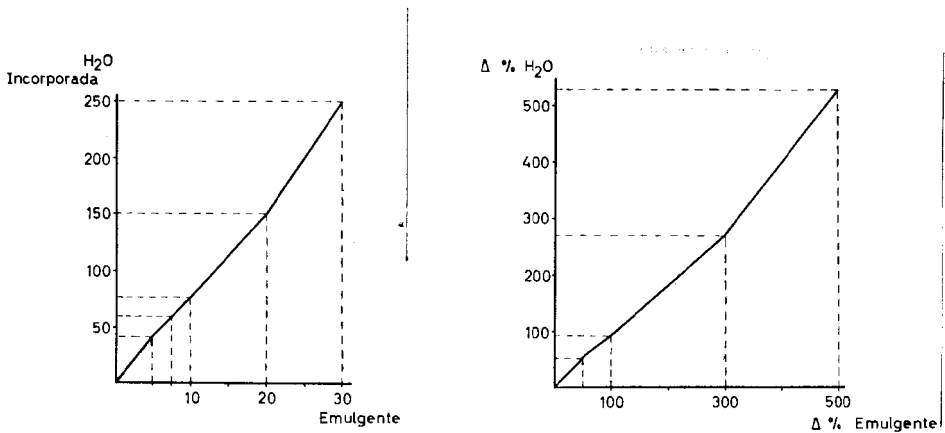


Fig 5

CONCLUSIONES

El estudio de fórmulas binarias vaselina-emulgente preparadas con cinco emulgentes diferentes, todos ésteres de polietilenglicol (laurato, oleato y estearato de PEG 400 y estearatos de PEG 1540 y 4000), en proporción variable y de cuatro procedencias distintas frente a la incorporación de agua ha permitido llegar a las siguientes conclusiones:

- 1.^a—Los emulgentes procedentes de firmas distintas proporcionan, en general, valores muy semejantes.
- 2.^a—El Estearato de polietilenglicol 400 proporciona valores de incorporación de agua muy superiores a todos los demás emulgentes estudiados.
- 3.^a—La capacidad de incorporación de agua de la vaselina se incrementa de manera notable al aumentar la proporción de emulgente en el caso del Estearato de PEG 400, sin que ello ocurra con los demás emulgentes.