

**EFFECTO DE LA CONSTANTE DIELECTRICA SOBRE LA  
ESTABILIDAD DEL ANILLO  $\beta$ -LACTAMA EN DISOLUCIONES  
DE CEFALOSPORINA C**

Por J. M. Lumbreras  
G. M. Fernández  
D. Ordóñez\*  
F. Salto\*\*

INTRODUCCION

En el campo de la ciencia, la predicción está basada en el conocimiento de las relaciones entre los valores de distintas magnitudes, observados bajo condiciones experimentales bien definidas. La predicción de la estabilidad de los fármacos es posible mediante la obtención de expresiones matemáticas que permiten el cálculo de las velocidades de degradación en distintas condiciones de pH, temperatura y concentración de algunas sustancias.

En las reacciones en disolución, la influencia de la fuerza iónica y de la constante dieléctrica pueden conducir, en ocasiones, a una interpretación de mecanismos, cuando es posible deducir la carga eléctrica de las especies que intervienen en la reacción<sup>3</sup>.

El descubrimiento del ácido 7-(D- $\alpha$  aminocarboxivaleramido) cefalosporánico, conocido hoy como cefalosporina C, abrió un capítulo en la historia de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Muy pronto se llevaron a cabo estudios acerca de su estructura, propiedades y productos de degradación; seguidamente los esfuerzos se orientaron a la obtención de derivados más activos y menos inestables en estado sólido que el producto original, lo que se logró, a través de su núcleo, el ácido 7-amino cefalosporánico, del que proceden muchas cefalosporinas con utilidad terapéutica<sup>1</sup>.

Quizá por este motivo, los estudios sobre la estabilidad de la cefalosporina C se abandonaron un poco. Konecny<sup>3</sup> afirma que se producen al menos tres reacciones independientes durante su degradación en medio acuoso. La más importante a efectos de su actividad antibiótica es la ruptura del anillo  $\beta$ -lactama; ésta

\* Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Veterinaria, Ciudad Universitaria, Madrid-3.

\*\* Cátedra de Química, Facultad de Veterinaria, León.  
*An. Fac. Vet. León.*, 1983, 29, 127-138.

ha sido ampliamente estudiada<sup>9</sup> por los autores de este trabajo, que también han comprobado el efecto de la fuerza iónica sobre la misma<sup>10</sup>.

Durante el proceso industrial de obtención de cefalosporina C se realizan eluciones del caldo procedente de la fermentación con mezclas isopropanol-agua. Parecía interesante, pues, estudiar también la influencia de la constante dieléctrica en la reacción, con lo cual, aparte de intentar confirmar los mecanismos y ecuación cinética propuestos anteriormente, acaso se podrían poner de manifiesto otras consecuencias de la utilización de algunos disolventes no acuosos.

## MATERIAL Y METODOS

**Reactivos.**—La cefalosporina C sódica empleada procede de Antibióticos, S. A. Su pureza biológica es del 92,5 %. Su identidad ha sido comprobada por el espectro infrarrojo y otros ensayos. Su contenido en agua, determinado por el método de Karl Fischer, es menor del 1 %.

El metanol y otros alcoholes, ácido clorhídrico, ácido fosfórico y fosfatos de potasio mono y dihidrógeno, son de la casa Merck y de grado reactivo.

**Aparatos.**—Para las determinaciones analíticas se ha empleado un espectrofómeto BAUSCH & LOMB, modelo SPECTRONIC 700, de haz sencillo, para UV y visible, con precisión de  $\pm 0,01$  en medidas de absorbancia.

**Métodos.**—Se ha estudiado la desaparición del anillo  $\beta$ -lactama a los pH 1,15, 3 y 7, y a las temperaturas de 25, 35, 40 y 45° C, en disoluciones de cefalosporina C con un contenido en metanol de 0, 10, 20, 30 y 40 % en volumen. Las disoluciones de pH 1,15 contenían ácido clorhídrico 0,1 N, y su fuerza iónica era 0,08. Las disoluciones reguladoras pH 3 y 7 contenían una concentración total de fosfatos igual a 0,03 M y su fuerza iónica era inferior a 0,03 y 0,07, respectivamente. El pH aumenta algo con la concentración de alcohol (aproximadamente, 0,05 para el 40 %).

Los valores de la constante dieléctrica del disolvente,  $D'$ , se han calculado por interpolación a partir de los datos de Akerlöf<sup>2</sup>. Las densidades de las disoluciones (para pasar de % de metanol en volumen a % en peso) han sido determinadas mediante un picnómetro de precisión de 25 cm<sup>3</sup> de capacidad, provisto de termómetro y tubo capilar, previamente calibrado.

Una serie de muestras de cada disolución conteniendo cefalosporina C sódica en concentración 10<sup>-4</sup> M se colocan en un baño de agua a la temperatura deseada. A intervalos adecuados de tiempo se extraen las muestras y se analizan por el método que se indica más abajo. Antes de comenzar los experimentos, las disoluciones fueron sometidas a filtración Millipore y se hizo pasar por ellas una corriente de nitrógeno. El pH de las mismas se comprobó al comienzo y al final de la reacción, no observándose variaciones superiores a 0,1.

La concentración de anillo  $\beta$ -lactama intacto en las muestras se determina por medida de la absorción UV a 260 nm, longitud de onda que corresponde a la

banda de la amida de dicho anillo. Los ensayos se han hecho siempre por triplicado. La validez del método en presencia de los productos de la degradación, en las condiciones experimentales, por encima de un 20 % de actividad, se ha comprobado por el procedimiento indicado en un trabajo previo<sup>9</sup>.

## RESULTADOS

### Constantes de velocidad aparentes

La reacción sigue en todos los casos una cinética de pseudoprimer orden, como lo demuestra el hecho de que la representación a escala semilogarítmica de la fracción de  $\beta$ -lactama intacto, representada por  $A_t - A_\infty / A_0 - A_\infty$ , frente al tiempo, dé una línea recta. En la figura 1 pueden verse algunas de estas rectas, de las cuales pueden obtenerse las constantes de velocidad aparentes mediante

$$\log \frac{A_t - A_\infty}{A_0 - A_\infty} = - \frac{k t}{2,3} \quad (1)$$

donde  $A_0$ ,  $A_t$  y  $A_\infty$  son las absorbancias en los instantes cero,  $t$  e infinito, respectivamente. Las constantes han sido calculadas ajustando las rectas por mínimos cuadrados, y aparecen recogidas en la tabla I.

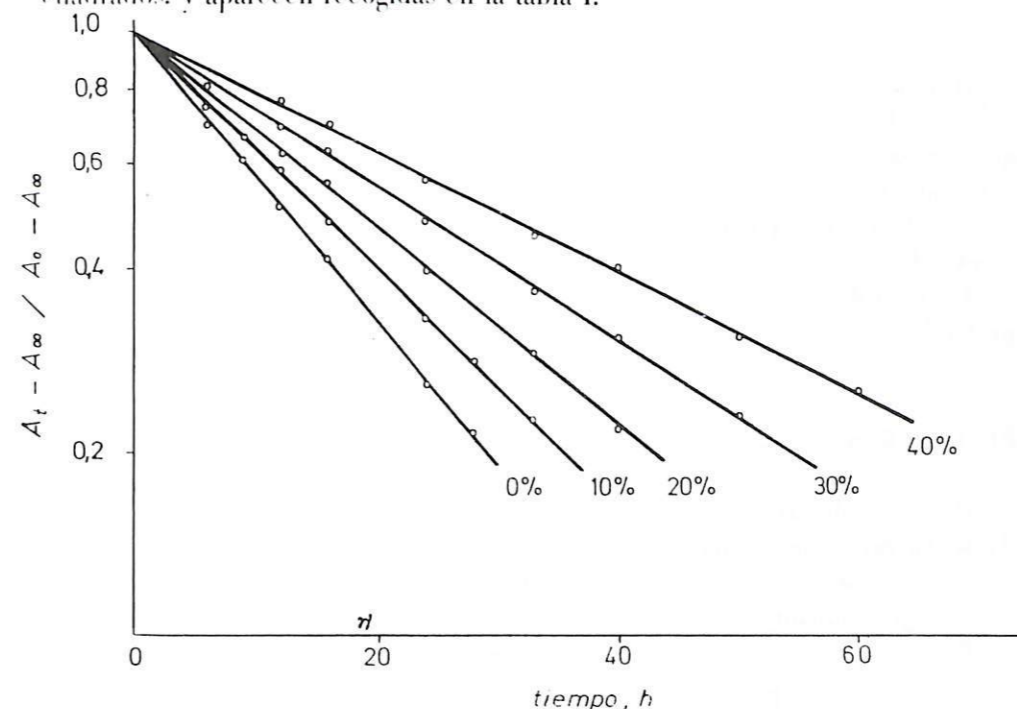


Figura 1.—Determinación de constantes de velocidad aparentes en disoluciones con distinto contenido en metanol (% v/v), a pH 7 y 45°C.



**TABLA I**  
**Constantes de velocidad aparentes en distintas condiciones de pH,**  
**temperatura y composición del disolvente**

Concentración de metanol (% v/v)	T° C	D'	$k \times 10^2 \text{ h}^{-1}$ a los pH siguientes		
			1.15	3.00	7.00
0	25	78.55	1.16	0.48	0.51
	35	74.93	2.93	1.96	1.67
	40	73.12	5.04	3.58	3.33
	45	71.49	7.55	6.91	5.50
10	25	75.00	0.98	0.43	0.47
	35	71.50	2.37	1.69	1.49
	40	69.74	3.98	3.10	2.86
	45	68.12	5.85	5.94	4.55
20	25	71.05	0.70	0.36	0.43
	35	67.60	1.85	1.41	1.27
	40	65.89	3.14	2.63	2.45
	45	64.33	4.55	4.95	3.74
30	25	66.90	0.59	0.29	0.36
	35	63.56	1.40	1.22	1.14
	40	61.92	2.45	2.12	2.07
	45	60.42	3.55	4.22	2.95
40	25	62.66	0.37	0.22	0.29
	35	59.44	0.92	0.98	0.96
	40	57.83	1.63	1.70	1.74
	45	56.42	2.52	3.50	2.30

D': constante dieléctrica relativa.

Hay que señalar que la constante de velocidad es independiente del disolvente usado, para un valor dado de la constante dieléctrica. Se ha comprobado que, preparando disoluciones con etanol, n-propanol e isopropanol, de la misma constante dieléctrica que algunas de las preparadas con metanol (con menor porcentaje de alcohol, por tanto), las constantes de velocidad halladas son sensiblemente idénticas.

En vista de eso se ha realizado la experimentación con metanol, debido a un problema que se comentará en la discusión.

#### Efecto de la constante dieléctrica

Partiendo de las conocidas teorías de Debye-Hückel y de Bronsted-Bjerrum, Amis<sup>3</sup> ha deducido algunas ecuaciones que relacionan la constante de velocidad aparente de una reacción con la constante dieléctrica del medio, para distintos tipos de reaccionantes.

Para reacciones entre dos iones es válida la ecuación de Bronsted-Christiansen-Scatchard, que expresa conjuntamente la influencia de la fuerza iónica y de la constante dieléctrica, y que en el caso límite de fuerza iónica cero se convierte en

$$\log k = \log k_{D=\infty} - \frac{Z_a Z_b e^2}{2,3 D K T r} \quad [2]$$

Para reacciones entre un ion y una molécula dipolar, en el caso límite de aproximación frontal (en la dirección de la línea que une los centros de carga del dipolo), se ha propuesto la ecuación

$$\log k = \log k_{D=\infty} + \frac{Z e \mu}{2,3 D K T r^2} \quad [3]$$

Finalmente, para reacciones entre dos moléculas dipolares, también en el caso límite de aproximación frontal, la ecuación propuesta es

$$\log k = \log k_{D=\infty} - \frac{2 \mu_a \mu_b}{2,3 D K T r^3} \quad [4]$$

En las ecuaciones anteriores:

$k_{D=\infty}$ : constante de velocidad aparente extrapolada para valor infinito de la constante dieléctrica.

$Z_a, Z_b, Z$ : valencias de los iones.

$e$ : carga del electrón.

$\mu_a, \mu_b$ : momentos dipolares de las moléculas.

$D$ : constante dieléctrica.

$K$ : constante de Boltzmann.

$T$ : temperatura absoluta.

$r$ : distancia a que tienen que aproximarse las partículas para que la reacción tenga lugar.

El logaritmo de la constante de velocidad debería guardar siempre una relación lineal con el inverso de la constante dieléctrica, aunque la pendiente de la recta hallada tenga distinta expresión en cada caso.

Según consta en la literatura<sup>5</sup>, en algunas reacciones se ha encontrado una mejor relación lineal de  $\log k$  con  $(D-1)/(2D+1)$  o con  $\log D$ . Pero nuestros datos (tabla I) se ajustan bien a las ecuaciones de Amis, como puede verse por las representaciones gráficas de  $\log k$  frente a  $1/D'$  (fig. 2).  $D'$  es la constante dieléctrica relativa, que está relacionada con  $D$  mediante  $D = D_0 D'$ , siendo  $D_0$  la constante dieléctrica del vacío. El ajuste de tales rectas proporciona unos valores adimensionales para las pendientes, que pueden verse en la tabla II.

#### Efecto de la temperatura

La variación de la constante de velocidad aparente con la temperatura puede expresarse por la ecuación de Arrhenius, de la forma

$$\log k = - \frac{\Delta H}{2,3 R T} + \log A \quad [5]$$

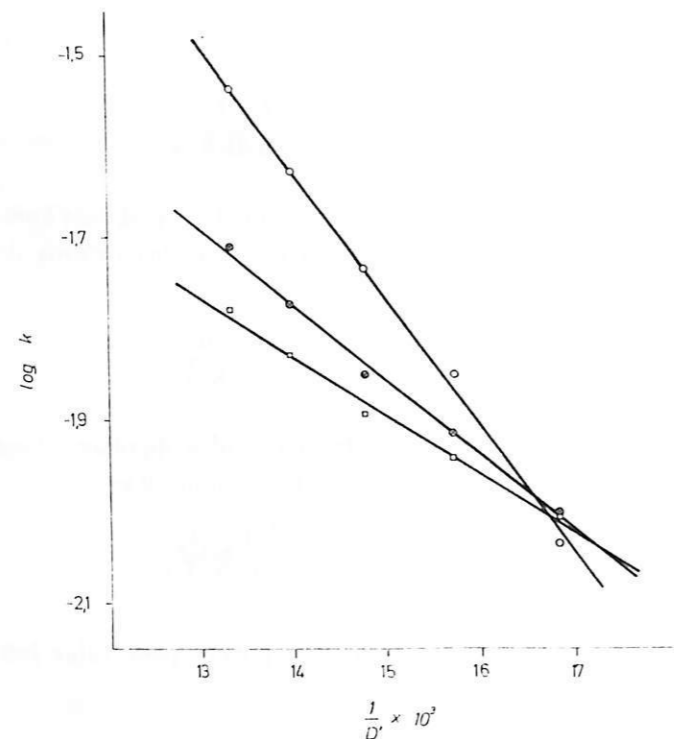


Figura 2.—Efecto de la constante dieléctrica sobre la constante de velocidad a 35°C. a los pH: ○ 1.15. ⊗ 3.00. □ 7.00. D: constante dieléctrica relativa.

**TABLA II**  
Variación de la constante de velocidad aparente con la constante dieléctrica a distintos pH y temperaturas:  
pendiente de las rectas  $\log K - \frac{1}{D}$   
(Fuerza iónica próxima a cero)

T° C	Pendiente a los pH siguientes		
	1.15	3.00	7.00
25	-153	-105	-76.5
35	-139	-82.3	-64.3
40	-130	-89.4	-77.3
45	-127	-79.5	-101
Promedio ± E.S.	-137 ± 6	-89.1 ± 5.8	-79.8 ± 7.7

siendo  $\Delta H$  la entalpía de activación del proceso y A el llamado factor frecuencia. Aplicando dicha ecuación a los datos de la tabla I, la representación de  $\log k$  frente al inverso de la temperatura absoluta debe dar una recta para cada conjunto de constantes correspondientes a unas mismas condiciones de pH y composición del disolvente. En la figura 3 pueden verse algunas de esas rectas, a partir de cuyas pendientes se han calculado las entalpías de activación que aparecen en la tabla III.

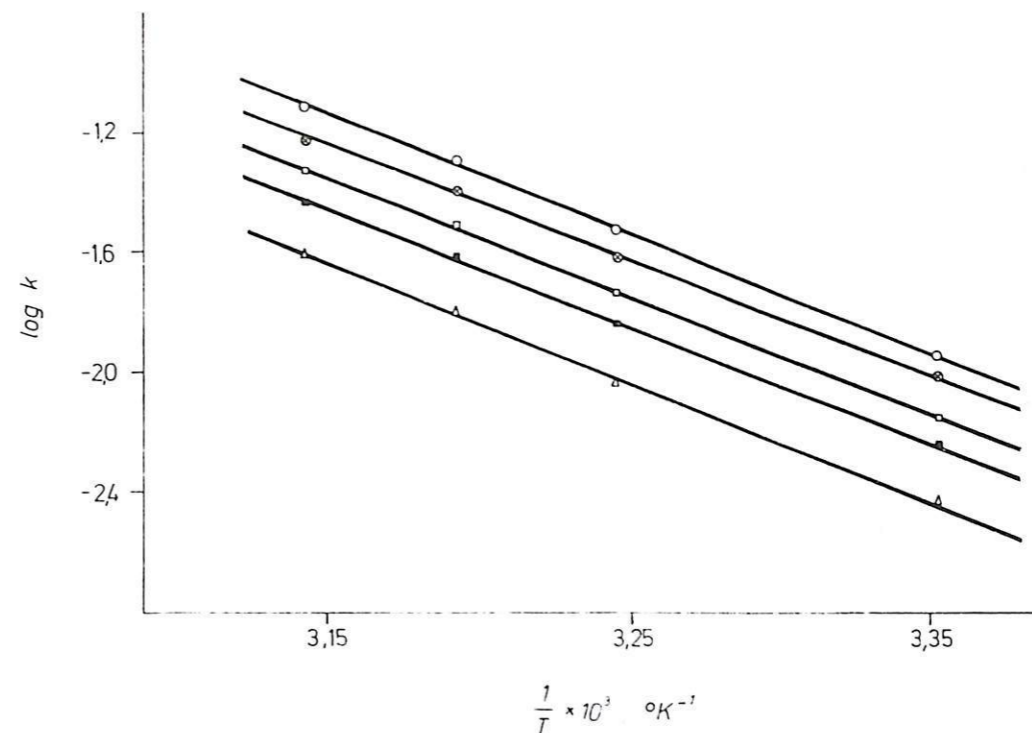


Figura 3.—Representaciones de Arrhenius de la constante de velocidad a pH 1.15 en disoluciones con distinto contenido en metanol (% v/v). ○ 0%. ⊗ 10%. □ 20%. ⊗ 30%. Δ 40%.

**TABLA III**  
Entalpías de activación en distintas condiciones de pH y composición del disolvente

Concentración de metanol (% v/v)	$\Delta H$ Kcal · mol <sup>-1</sup> a los pH siguientes		
	1.15	3.00	7.00
0	18.5	25.0	22.3
10	17.5	24.5	21.6
20	17.9	24.6	21.2
30	17.9	24.5	20.8
40	18.2	25.6	20.4
Promedio ± E. S.	18.0 ± 0.2	24.8 ± 0.3	21.3 ± 0.4

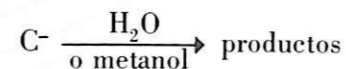
## DISCUSION

La molécula de cefalosporina C (fig. 4) posee tres grupos ionizables (dos grupos carboxilo y un grupo amino), por lo que puede encontrarse en forma de catión, zwitterion, o anión con una o dos cargas, dependiendo del pH de la disolución. Las constantes de disociación, que han sido calculadas en disolución acuosa, a 35°C y fuerza iónica 0.5, en un trabajo previo<sup>9</sup>, variarán muy ligeramente con la temperatura y la fuerza iónica, y no mucho con la composición del



disolvente en las condiciones experimentales. El efecto catalítico de los fosfatos será despreciable, dada su concentración; lo mismo puede decirse del efecto salino.

A pH 7 todo el antibiótico se encuentra en forma de anión monovalente,  $C^-$ , siendo el agua neutra y el metanol las únicas especies con que puede reaccionar, según



Apliquemos la ecuación [3], en la que podemos introducir los datos siguientes:

$$e = 1,602 \times 10^{-19} \text{ coulomb}$$

$$\mu = 6,13 \times 10^{-30} \text{ coulomb} \cdot \text{m} \text{ (momento dipolar del agua)}$$

$$D_0 = 8,842 \times 10^{-12} \text{ coulomb}^2 \cdot \text{N}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$$

$$K = 1,380 \times 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{°K}^{-1}$$

Las pendientes de la tabla II para este pH corresponderían a la expresión  $Z e \mu / 2,3 D_0 K T r^2$ . Las pendientes varían muy poco con la temperatura, ya que el diámetro de colisión,  $r$ , que teóricamente sería la suma de los radios de las dos partículas, no tiene por qué variar mucho en ese intervalo. Empleando el promedio, resulta un valor de 3,8 Å para  $r$ , que parece algo pequeño, dada la complejidad del anión cefalosporinato. Pero es que la degradación espontánea de algunas cefalosporinas es debida en gran parte al ataque intramolecular nucleofílico del grupo amido de la cadena lateral sobre el carbono del carbonilo del  $\beta$ -lactama<sup>15, 9</sup>.

La disminución de la velocidad de degradación con el aumento del contenido en alcohol, mayor de lo previsto, puede explicarse suponiendo que el ataque intramolecular se vea muy favorecido por el aumento de la constante dieléctrica; parece lógico que la mayor estructuración del disolvente facilite la interacción entre centros con pequeñas cargas parciales de signo opuesto, que, en definitiva, es lo que sucede en las reacciones entre moléculas dipolares<sup>3</sup>, siendo además muy pequeñas las distancias entre las cargas.

El valor hallado para el segundo pK de disociación aparente de la cefalosporina C en disolución acuosa es 3,22. Se puede suponer que en las disoluciones de pH 3 empleadas en este trabajo el antibiótico se encuentre, aproximadamente, en un 50 % en cada una de las formas zwitterion,  $C^\pm$ , y anión,  $C^-$ . De acuerdo con la ecuación cinética hallada en medio acuoso<sup>9</sup>, las únicas reacciones de importancia a ese pH tienen lugar con las especies neutras del disolvente, siendo la velocidad de degradación espontánea algo mayor para el zwitterion. De las reacciones,

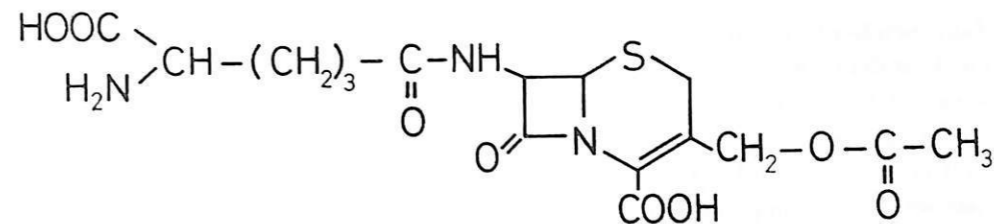
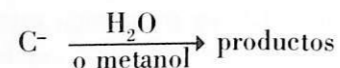
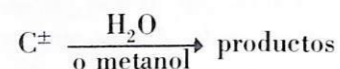


Figura 4.—Fórmula de la cefalosporina C.

la primera es una reacción entre dipolos. Apliquemos la ecuación [4]. Los momentos dipolares de otras moléculas no suelen valer más del doble que el del agua.  $2 \mu_{\text{cef}}/r$  debe ser menor que la carga del electrón ( $\mu_{\text{cef}}$ : momento dipolar de la cefalosporina C, en su forma  $C^\pm$ ). El efecto de la constante dieléctrica debería ser menor a pH 3 que a pH 7.

Sin embargo, las pendientes (tabla II), aunque negativas, son ligeramente mayores que a pH 7. Ello puede ser debido a que, para el zwitterion, la reacción intramolecular sea mucho más rápida que para el anión, disminuyendo, en cambio, la velocidad del ataque directo del agua. Lo primero sería posible por el efecto inductivo, que puede hacer aumentar la carga neta sobre el carbono del carbonilo del  $\beta$ -lactama, y lo segundo también, por tratarse de una reacción entre dipolos en vez de una reacción ión-dipolo. Tampoco hay que olvidar que el diámetro de colisión,  $r$ , no tiene por qué ser exactamente el mismo a diferentes pH.

A pH 1,15 la cefalosporina se encuentra como catión,  $C^+$ , y podrá reaccionar con los protones hidratados, según

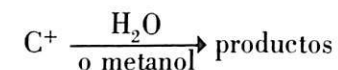


Las pendientes son negativas y algo mayores que a otros pH. Aplicando la ecuación [2], resulta para  $r$  un valor aceptable de unos 22 Å. Las distancias de aproximación deducidas de los datos aportados en algunos trabajos sobre penici-



líneas son 85 Å para la ampicilina<sup>6</sup> y 256 Å para el 6-APA<sup>12</sup>, aunque parecen excesivas.

Por otra parte, del valor de la constante de velocidad a pH 1,15 y 35°C en medio acuoso, casi las tres cuartas partes corresponden aún<sup>9</sup> al ataque del agua. La reacción



daría pendiente positiva según la ecuación [3]. Ahora bien, como la carga del electrón debe ser mucho mayor que  $\mu_{\text{agua}}/r$ , tiene que prevalecer el aumento de la estabilidad al aumentar el contenido en metanol, que es lo que se ha encontrado.

La entalpía de activación debe disminuir cuando el complejo activado se solvata en mayor medida que los reaccionantes. Cabía pensar que a pH 1,15 (formación de un complejo activado con doble carga positiva en la reacción entre iones) disminuiría algo  $\Delta H$  con la concentración de alcohol, y que a pH 3 y 7 no variaría, porque los disolventes dipolares apróticos son buenos solvatantes de cationes a través de sus pares de electrones no compartidos, y malos solvatantes de aniones, a diferencia de los disolventes que contienen grupos ácidos y básicos<sup>13</sup>.

Los resultados (tabla III) parecen mostrar tan sólo una ligera tendencia a la variación en la entalpía de activación con la concentración de alcohol a pH 7 (relacionada posiblemente con la reacción intramolecular). De todos modos, la no variación de  $\Delta H$  en medio fuertemente ácido también se ha observado en el caso del 6-APA<sup>12</sup>.

El aumento de la velocidad de la reacción con la constante dieléctrica se debe, pues, esencialmente al aumento del factor frecuencia. Por tanto, la entropía de activación negativa que en este tipo de reacciones suele darse<sup>9, 11</sup> es mayor en valor absoluto a mayor concentración de alcohol, indicando liberación de menor número de moléculas de disolvente con la formación del complejo activado, o bien mejor redistribución de los grados de libertad en éste<sup>4</sup>, cuando el disolvente es menos polar.

Se ha visto que, si se aumenta la concentración de alcohol, la absorbancia de las disoluciones a 260 nm, después de disminuir con el tiempo de acuerdo con la ecuación [1], se aparta de dicha relación lineal, llegando incluso a aumentar nuevamente. Este problema no aparece por debajo del 40 % en metanol, por lo que el método analítico es viable en esas condiciones. Pero a medida que avanzamos en la serie homóloga de los alcoholes saturados, se presenta a concentraciones cada vez menores; así, con n-propanol aparece a partir del 15 %.

El aumento de absorbancia puede ser debido a la formación en medio hidroalcohólico de algún producto de degradación más o menos lejano, de elevado coeficiente de extinción, distinto de los que se forman en disolución acuosa<sup>7</sup>, cosa que podría confirmarse por métodos estructurales. El hecho no se puede relacionar directamente con la variación de la constante dieléctrica.

Los autores piensan que algo parecido puede suceder en la degradación de otras cefalosporinas en medio hidroalcohólico. Se dirá que el problema analítico puede obviarse con la adopción de otro método más seguro, como HPLC. Sin embargo, aparte de su sencillez, el método espectrofotométrico ha encontrado recientemente una aplicación interesante en el estudio de reacciones enzimáticas producidas por  $\beta$ -lactamasas, mediante el uso de cefalosporina C como sustrato de referencia<sup>14</sup>. En todo caso, el empleo de mezclas hidroalcohólicas en la fabricación de muchas cefalosporinas sugiere la conveniencia de realizar estudios conducentes a la clarificación del tema.

## RESUMEN

Se ha estudiado el efecto de la constante dieléctrica sobre la estabilidad del anillo  $\beta$ -lactama en disoluciones de cefalosporina C a pH 1,15, 3 y 7, y a diferentes temperaturas, en mezclas metanol-agua. Las muestras han sido analizadas por medida de la absorción UV a 260 nm.

Las constantes de velocidad aumentan con la constante dieléctrica en todos los casos estudiados. Los resultados son acordes con los mecanismos y ecuación cinética propuestos en trabajos anteriores.

La entalpía de activación no varía con la concentración de alcohol, excepto a pH 7.

Aparentemente, a concentración de alcohol elevada se forma un producto de degradación que interfiere la lectura espectrofotométrica. Este problema se va haciendo mayor a medida que se emplean alcoholes de cadena más larga.

## DIELECTRIC CONSTANT EFFECT ON THE STABILITY OF $\beta$ -LACTAM RING IN SOLUTIONS OF CEPHALOSPORIN C

### SUMMARY

The effect of dielectric constant on the stability of  $\beta$ -lactam ring in solutions of cephalosporin C has been studied at pH's 1.15, 3 and 7, and different temperatures, in methanol-water mixtures. The samples were analysed by UV absorption at 260 nm.

The rate constants increased in all studied cases with increasing dielectric constant. The results were in agreement with the mechanisms and kinetic equation put forward in previous papers.

The activation enthalpy was unchanged under varying alcohol concentrations, except at pH 7.

A degradation product that interfered in spectrophotometric measurements apparently developed at high alcohol concentration. This problem became greater as longer chain alcohols were used.



BIBLIOGRAFIA

- 1) ABRAHAM, E. P., y LODER, P. B. (1972).—Cephalosporin C. En FLYNN, E. H.: *Cephalosporins and Penicillins, Chemistry and Biology*. Academic Press, New York: 1-26.
- 2) AKERLOF, G. (1932).—Dielectric constants of some organic solvent - water mixtures at various temperatures. *J. Am. Chem. Soc.*, **54** (11):4125-4139.
- 3) AMIS, E. S. (1955).—Reaction rates in Analytical Chemistry. Rates, mechanisms, and solvent. *Anal. Chem.*, **27** (11): 1672-1678.
- 4) BARROW, G. M. (1978).—*Química Física*. Ed. Reverté, Barcelona: 492-494.
- 5) GARRETT, E. R. (1962).—Prediction of stability of drugs and pharmaceutical preparations. *J. Pharm. Sci.*, **51** (9): 811-833.
- 6) HOU, J. P., y POOLE, J. W. (1969).—Kinetics and mechanism of degradation of ampicillin in solution. *J. Pharm. Sci.*, **58** (4): 447-454.
- 7) JEFFERY, J. D'A.; ABRAHAM, E. P., y NEWTON, G. G. F. (1960).—Further degradation products of cephalosporin C. *Biochem. J.*, **75**: 216-223.
- 8) KONENCY, J.; FELBER, E., y GRUNER, J. (1973).—Kinetics of the hydrolysis of cephalosporin C. *J. Antibiot.*, **26** (3): 135-141.
- 9) LUMBRERAS, J. M.; FERNÁNDEZ, G. M., y ORDÓÑEZ, D. (1982).—Estudio cinético de la desaparición del anillo  $\beta$ -lactama de la cefalosporina C en disolución acuosa. *An. Real Acad. Farm.*, **48** (1): 51-74.
- 10) LUMBRERAS, J. M.; FERNÁNDEZ, G. M., y ORDÓÑEZ, D. (1982).—Efecto de la fuerza iónica sobre la estabilidad del anillo  $\beta$ -lactama de la cefalosporina C en disolución acuosa. *An. Real Acad. Farm.*, **48** (4): 509-518.
- 11) NIEN-CHU, H.; FU-SUN, C., y YIN-SHAU, F. (1965).—Studies on stabilization of drugs in solution. A chemical kinetic study of oxacillin in aqueous solution. *Acta Pharm. Sinica*, **12** (9): 614-622.
- 12) ORDÓÑEZ, D.; GARCÍA DE LA PEÑA, y SALTO, F. (1971).—Degradación del ácido 6-amino penicilánico en disolventes no acuosos. I.—Alcoholes. *Química e Industria*, **17** (1): 101-103.
- 13) SÁNCHEZ-BURGOS, F.; PLAZA DE LA MAZA, C., y PÉREZ TEJADA, M. P. (1981).—Interacciones iónicas en disolución. Parte II: Interacciones ión-disolvente no estructurales. *Química e Industria*, **27** (4): 313-316.
- 14) WALEY, S. G. (1983).—Kinetic parameters from progress curves of competing substrates. Application to  $\beta$ -lactamases. *Biochem. J.*, **211**: 511-513.
- 15) YAMANA, T., y TSUJI, A. (1976).—Comparative stability of cephalosporins in aqueous solution: Kinetics and mechanisms of degradation. *J. Pharm. Sci.*, **65** (11): 1563-1573.

CATEDRA DE FISICA

(Prof. Dr. J. M. LUMBRERAS)

PUESTA A PUNTO DEL SISTEMA DE MUESTREO DEL  
NO<sub>2</sub> ATMOSFERICO

Por J. L. Sánchez Gómez\*  
M. L. Sánchez Gómez\*\*  
G. Fernández\*\*\*

ABSTRACT

We have ready two different systems to collect the NO<sub>2</sub> atmospheric. For it, we have compared the more usual methods: sampling on dosimeters and on filters. Also, we have compared the performances to collect both, finding a larger number of advantages collecting on dosimeters than filters. Finally, to growth the absorption efficiencies, we propose a new collecting system, that we consider better that de propose in the literature.

1. INTRODUCCION

De entre los muchos contaminantes que podemos encontrarnos en la atmósfera, destacan por su importancia los óxidos de nitrógeno.

La formación de dichos contaminantes obedece, o bien a procesos naturales, o a razones antropogénicas. Dentro del primer grupo se encuentran todos aquellos que tienen lugar como consecuencia de la fijación del oxígeno al nitrógeno atmosférico, mediante procesos biológicos, físico-químicos..., etc. En el segundo grupo, quedan incluidos los procedentes de emisiones industriales, de vehículos de locomoción, las cocinas domésticas... y en general de sistemas de combustión que utilizan combustibles fósiles.

Dentro de los óxidos de nitrógeno, destaca por su especial importancia desde el punto de vista contaminante, el NO<sub>2</sub>. Ello es debido a que posee una alta reactividad, lo que a su vez le confiere una mayor nocividad<sup>1</sup>, actuando como un poderoso irritante del sistema respiratorio de los seres vivos y de ahí el interés que presenta su estudio.

\* Cátedra de Física. Fac. de Veterinaria León.  
\*\* Dpto. de Física Fundamental. Fac. de Ciencias. Valladolid.  
\*\*\* Delegación de Sanidad de León.  
*An. Fac. Vet. León.*, 1983, 29, 139-147.