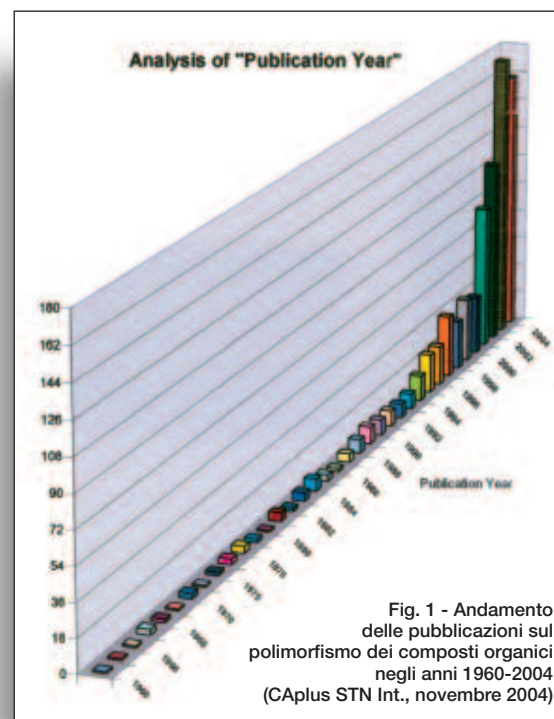


Antonio Tarquini
Dinamite Dipharma SpA
Milano
antonio.tarquini@dipharma.it

LA RICERCA DEL POLIMORFISMO DEI COMPOSTI ORGANICI IN STN



Un problema di ricerca documentale

Viene qui presentata la strategia di ricerca documentale sul polimorfismo dei composti organici, condotta negli ultimi anni da parte della società Dipharma SpA. Si utilizzano, su piattaforma STN, diverse banche dati, collegate fra loro con circolarità sinergica, allo scopo di trovare tutta la documentazione disponibile.

Polimorfismo dei composti organici

Quando una sostanza allo stato solido può esistere in diverse forme cristalline, si ha il fenomeno del polimorfismo. Negli ultimi vent'anni, ed in particolare dal 2000 ad oggi, il polimorfismo dei composti organici non polimerici, specialmente se appartenenti alla categoria dei principi attivi farmaceutici [Active Pharmaceutical

Ingredients (APIs)], ha assunto grande importanza, soprattutto a livello industriale, come documentato dal crescente numero di pubblicazioni e brevetti su questo argomento (Fig. 1).

Tale importanza risiede nel fatto che tanto la scoperta di polimorfi quanto la loro preparazione sono diventate obiettivi fondamentali della Proprietà Intellettuale Aziendale.

Forme cristalline polimorfe acquisiscono

interesse scientifico e brevettuale, perché:

- 1) dotate di caratteristiche chimico-fisiche che ne consentono un isolamento favorevole (solubilità, condizioni di cristallizzazione, stabilità ecc.);
- 2) caratterizzate da particolari proprietà reologiche (igroscopicità, scorrevolezza, caricabilità elettrostatica, ecc.);
- 3) possono, nel caso degli APIs, avere diversa biodisponibilità e quindi peculiari attività farmacologiche.

I polimorfi, divenendo oggetto di interesse brevettuale, condizionano fortemente sia la produzione che la commercializzazione del principio attivo.

Qualunque azienda chimica o farmaceutica, che produca o formuli APIs allo stato solido, non può più prescindere da un'accurata conoscenza della situazione documentale (brevettuale e non) riguardante il polimorfismo dei prodotti di suo interesse; ciò significa che deve conoscerne la "Prior Art" sia nel caso che voglia brevettare ("patentability"), sia nel caso, ben più rischioso, che voglia produrre e commercializzare senza violare brevetti di terzi ("freedom to operate").

Scopo di questo articolo è quello di illustrare come affrontare in dettaglio questa problematica all'interno di una ricerca documentale su composti organici non polimerici.

Ricerca documentale: scopo, natura, problemi e limiti

Fonte primaria dell'informazione sulla documentazione sono le banche dati, oggi disponibili on-line su diverse piattaforme informatiche (Dialog, STN, ...).

Dipharma SpA, una società attiva nella produzione di APIs, (www.dipharma.it) per tutta l'attività documentale, e quindi anche per quella concernente il polimorfismo, ha adottato l'utilizzo della piattaforma STN, conducendo le ricerche nelle banche dati brevettuali e non brevettuali, presenti in essa.

C diamante	7782-40-3
C grafite	7782-42-5
S ortorombico	10544-50-0
S monoclinico	24503-07-9

Fig. 2 - Indicizzazione (RN) delle forme allotropiche dello zolfo e del carbonio

La ricerca della documentazione relativa al polimorfismo di composti organici, ed in particolare di APIs, deve essere la più completa possibile essendo necessario recuperare tutta la letteratura brevettuale e non brevettuale ("prior art"), riguardante la natura delle possibili diverse forme cristalline conosciute per il prodotto o per la famiglia di prodotti in oggetto. Un'indagine di questo tipo, come qualunque ricerca documentale in ambito chimico, inizia utilizzando

2), a forme cristalline diverse dello stesso composto organico non vengono assegnati RN diversi.

L'unico tipo di indicizzazione adottata dal CA, in questo caso, è quella cosiddetta a "keywords".

Essa consiste nell'utilizzo di parole chiave come "polymorphism", "polymorph", "crystal structure" o "crystal morphology" (che spesso *non* sono presenti nel titolo o nell'abstract del documento pubblicato)

L6	2 ANSWERS HCAPLUS COPYRIGHT 2006 ACS on STN
IC	ICM A61K009-14
NCL	424489000; 424400000
CC	63-5 (Pharmaceuticals)
	Section cross-reference(s): 75
TI	Polymorphs of fexofenadine hydrochloride
ST	fexofenadine polymorphism crystal form prepn antihistamine
IT	Antihistamines
	Crystal morphology
	Polymorphism (crystal)
	(preparation of polymorphs of fexofenadine hydrochloride for use as antihistaminic)
IT	153439-40-8, Fexofenadine hydrochloride
	RL: PRP (Properties) ; RCT (Reactant); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); RACT (Reactant or reagent); USES (Uses)
	(preparation of polymorphs of fexofenadine hydrochloride for use as antihistaminic)
IT	470671-10-4P 470671-11-5P 470671-12-6P
	RL: PRP (Properties); SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES (Uses) preparation of polymorphs of fexofenadine hydrochloride for use as antihistaminic)
IT	83799-24-0, Fexofenadine
	RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)
	(preparation of polymorphs of fexofenadine hydrochloride for use as antihistaminic)

Fig. 3 - Parte di un record di Chemical Abstracts riguardante un documento brevettuale sul polimorfismo dell'antistaminico Fexofenadina HCl - Caplus STN International (14 settembre 2006)

do il Chemical Abstracts (CA), ma il ricercatore documentale che la intraprende si trova ad affrontare una serie di problemi che la rendono piuttosto complicata.

Il primo di questi problemi è *la mancante indicizzazione* [CAS Registry Numbers (RN)] delle possibili forme polimorfe dei composti organici.

Contrariamente a ciò che avviene per quelli inorganici, dove le forme allotropiche hanno un loro numero di registro in CA (Fig.

che vengono opportunamente inserite nei "records" del CA, relativi a lavori originali riguardanti il polimorfismo o la struttura cristallina. Un esempio è riportato nella Fig. 3. Un ruolo importante giocano a questo punto del lavoro di ricerca documentale i criteri ("policy") di indicizzazione che CA adotta di fronte alla pubblicazione di documenti riguardanti certi aspetti fondamentali del problema polimorfismo.

Spesso questi criteri *non prevedono* l'indi-

cizzazione del polimorfismo o delle strutture cristalline descritte in lavori non riguardanti esplicitamente questi aspetti.

In questo caso la ricerca documentale via "keywords" non funziona perché nei records del CA mancano proprio quei termini (polymorphism, polymorph, crystal structure, ecc.) che ne permetterebbero il ritrovamento.

Un altro problema che si presenta al ricercatore documentale, per quanto riguarda l'aspetto brevettuale della ricerca, è la carente codifica del polimorfismo nei documenti brevettuali che lo descrivono o addirittura lo rivendicano.

In CA sono riportate le codifiche brevettuali Internazionale (ICC), Statunitense (NCL) ed Europea (ECLA), ma nessuna di queste prevede la classificazione di documenti brevettuali basata sul polimorfismo di composti organici, nonostante questo sia riportato o sia addirittura oggetto di rivendicazione nei documenti stessi.

Ultimo ma non meno importante problema che il documentalista deve affrontare è

quello legato alla mancata indicizzazione, per errore, con parole chiave connesse al polimorfismo (in verità si tratta di un numero veramente esiguo di casi).

Ricerca documentale: realizzazione

Vengono utilizzate le banche dati on-line su STN denominate HCAPlus (Chemical Abstracts), Beilstein, IFIREF-IFIUDB, Wpindex (Derwent).

La strategia di ricerca può essere riassunta nello schema riportato in Fig. 4.

Si tratta di una strategia di ricerca che adotta un "criterio sinergico circolare" fra le banche dati utilizzate (è un criterio comune a tutti i tipi di ricerca documentale che viene insegnato agli utenti STN durante i corsi di addestramento che STN e CAS tengono regolarmente in Italia).

Alcune informazioni recuperate in una banca dati vengono usate a complemento della ricerca in un'altra e così via, reciprocamente, fino a ritornare alla banca dati di partenza; a questo punto la ricerca può

ricominciare nuovamente in modo più ampio ed approfondito, massimizzando il recupero delle informazioni disponibili.

In funzione delle banche dati di volta in volta utilizzate la ricerca si esplica applicando stringhe di ricerca più o meno complesse formate dalla combinazione di:

- keywords (terminologia e frammenti di parole, riguardante il concetto di polimorfismo, in tutti i suoi aspetti);
- nomi del o dei composti organici sotto indagine;
- codici quali i RN, i codici brevettuali, le sezioni dei CA, ecc.

Al termine di più cicli, quando si ritiene completa la ricerca, tutti i risultati pertinenti ottenuti vengono analizzati statisticamente.

Gli eventuali duplicati, trovati da ricerche simili in banche dati diverse vengono identificati ("DUPLICATE IDENTIFICATION") e, se brevetti, raccolti in Famiglie Brevettuali ("FamilySORT").

Solo a questo punto e su di un ristretto gruppo di documenti pertinenti conviene condurre una ulteriore ricerca delle citazioni ("Citations"), cioè quali documenti essi citano e da quali sono citati.

Chemical Abstracts: domanda aperta ("query"), concetti utilizzati, uso delle sezioni

La banca dati principale e da cui si parte per questo tipo di ricerca è ovviamente il CA.

Per condurre quindi una ricerca documentale di questo tipo in CA bisogna interrogare il sistema con una "query" contenente le keywords di cui sopra. Quella, Q^{def}, elaborata da Dipharma SpA, è riportata nello Schema a fronte.

Questa complessa stringa di interrogazione, può portare ad una certa quantità di risultati superflui, "rumors", ma contemporaneamente permette di evitare la perdita

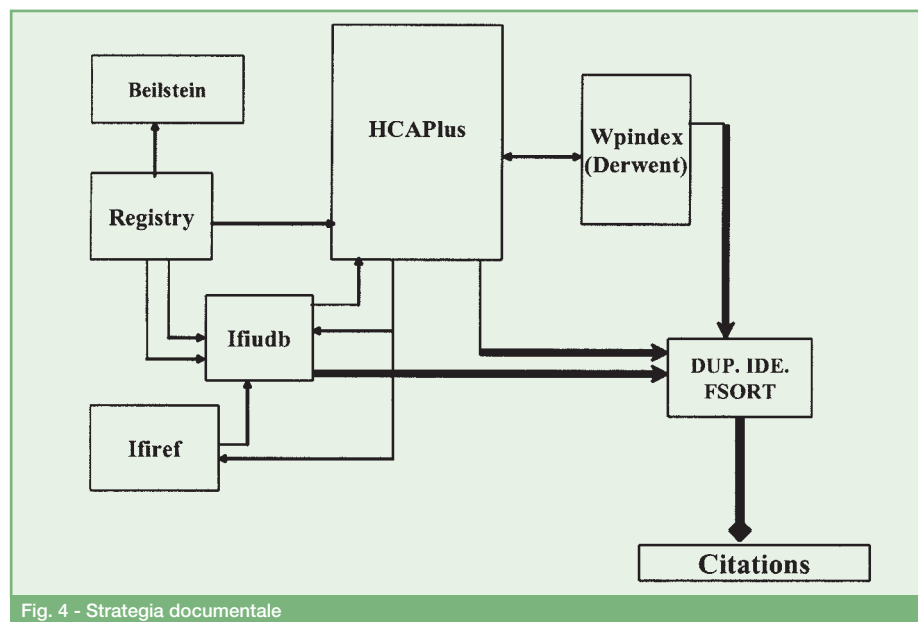


Fig. 4 - Strategia documentale

di documenti importanti; essa è stata costruita utilizzando quanto il CA usa come linguaggio libero (keywords) e come linguaggio controllato (Lexicon) per indicizzare il polimorfismo.

La conclusione è stato l'ottenimento di una "query" aperta a tutte le nuove descrizioni lessicali del polimorfismo che di volta in volta appaiono nel panorama della letteratura scientifica e brevettuale e delle quali, in modo sistematico essa si arricchisce, al fine di poter recuperare tutta l'informazione che potrebbe farne successivamente uso.

L'inevitabile recupero di informazione non pertinente può essere facilmente contenuto o addirittura eliminato con l'appropriato uso delle Sezioni del CA (codici identificativi di raggruppamenti concettuali, intellettualmente organizzati all'interno della banca dati e relativi alle varie aree tecnologiche della chimica).

Un altro vantaggio derivante dall'uso di questa stringa di interrogazione è la possibilità del suo impiego tal quale in tutte le altre banche dati bibliografiche dove, facendo uso delle stesse parole chiave utilizzabili in CA è possibile recuperare le informazioni cercate.

La combinazione con gli elementi identificativi del composto o dei composti in esame (RN o/e Nomi) facendo uso di opportuni operatori (booleani o di prossimità) permette il definitivo recupero della informazione cercata. La stringa di ricerca in HCAPlus risulta quindi:

=> s (L_{sel}^{RN} /prp or L_{sel}^{Name}) (L)/and Q_{def}

Nonostante la complessità della "query", la strategia "gira" abbastanza velocemente, una volta lanciata nella banca dati; se si utilizza la versione HCAplus della banca dati CA il costo di tale interrogazione è limitato

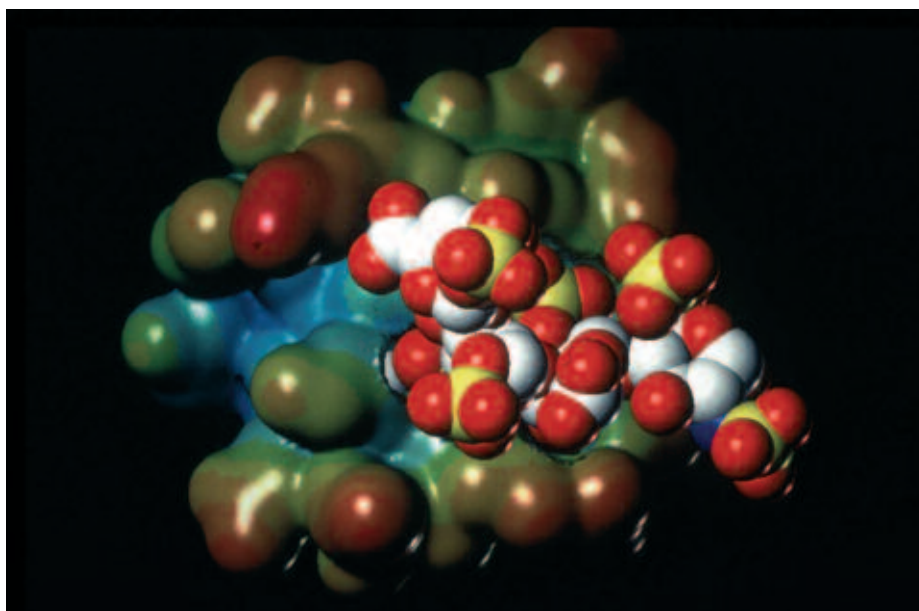
al solo tempo di connessione ed ai successivi "display" necessari per vedere e valutare i risultati ottenuti. Mediamente il costo diretto di una ricerca di questo tipo è di circa 50-80 euro (alle attuali tariffe).

Beilstein: campi disponibili

Le proprietà dello stato cristallino di molti composti organici sono accuratamente descritte nella banca dati Beilstein (B), che facendo uso di diversi "campi di indicizza-

Schema - Una possibile "query" elaborata per la ricerca di poliformi

QUE ABB=ON PLU=ON HYDRATES+UF,RT/CT OR HYDRATED SALTS OR SALT HYDRATES OR "SOLID SOLUTIONS"+UF/CT OR "SOLUTIONS, SOLID"/CT OR MIXED CRYSTALS OR "SOLID SOLNS." OR "SUBSTITUTIONAL SOLID SOLNS." OR MICROSTRUCTURE/CT OR "CRYSTAL STRUCTURE-PROPERTY RELATIONSHIP (L) IR SPECTRA"+UF/CT OR IR SPECTRA-CRYSTAL STRUCTURE RELATIONSHIP OR "CRYSTAL MORPHOLOGY"+ALL/CT OR CRYSTAL FACETS OR CRYSTAL HABIT OR CRYSTAL SHAPE OR CRYSTAL SYMMETRY OR MORPHOTROPY OR "SINGLE-CRYSTAL MORPHOL." OR "CRYSTAL STRUCTURE-PROPERTY RELATIONSHIP (L) RAMAN SPECTRA"+ALL/CT OR "CRYSTAL STRUCTURE-PROPERTY RELATIONSHIP (L) NMR"+ALL/CT OR NMR-CRYSTAL STRUCTURE RELATIONSHIP "THERMOGRAVIMETRIC ANALYSIS"+UF,RT/CT OR "TG (THERMOGRAVIMETRY)" OR "TGA (THERMOGRAVIMETRIC ANALYSIS)" OR "THERMOGRAVIMETRY (TG)" OR "THERMAL ANALYSIS"+UF/CT OR THERMOMETRIC ANALYSIS OR CALORIMETRY+OLD,UF/CT OR "BATCH CALORIMETRY" OR "DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY"+OLD,UF,RT/CT OR "DSC (DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY)" OR "DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY (DSC)" OR "POLYMORPHISM (CRYSTAL)+OLD,UF,NT,RT/CT OR POLYMORPHIC TRANSITION OR POLYSTRUCTURE/CT OR "AMORPHOUS STRUCTURE"+UF/CT OR CRYSTALLINITY+UF/CT OR CRYSTALLIZATION/CT OR CRYSTALS/CT OR CRYSTAL STRUCTURE/CT OR "CRYSTALLINITY (L) TRANSCRYSTALLINITY"+OLD,UF/CT OR TRANSCRYSTALLINITY/CT OR CRYST. TEXTURE OR CRYSTALLOG. TEXTURE OR CRYSTALLOGRAPHIC TEXTURE OR GRANULARITY OR POLE FIGURES OR TEXTURE/CT OR X-RAY DIFFRACTION/CT OR X-RAY DIFFRACTOMETRY/CT OR "CRYSTAL STRUCTURE-PROPERTY RELATIONSHIP (L) RAMAN SPECTRA"/CT OR "POLYMORPHISM (CRYSTAL) (L) DIMORPHISM"+OLD/CT OR "POLYMORPHISM (CRYSTAL) (L) ENANTIOTROPY"+ OLD/CT OR POLYMORPHISM (CRYSTAL) (L) ISODIMORPHISM"/CT OR "POLYMORPHISM (CRYSTAL) (L) MONOTROPY"+OLD/CT OR "POLYMORPHISM (CRYSTAL) (L) PSEUDOPOLYMORPHISM"+OLD,UF/CT OR "POLYMORPHISM(L)DIMORPHISM"/CT OR "POLYMORPHISM (CRYSTAL) (L) PSEUDOPOLYMORPHISM"/CT OR "STRUCTURAL PHASE TRANSITION"+OLD,UF/CT OR "POLYMORPHISM (CRYSTAL)"/CT OR CRYSTAL STRUCTURE TRANSITIONS OR CRYSTAL TRANSITIONS OR PHASE TRANSFORMATION OR POLYMORPHIC TRANSITION OR SOLID STATE PHASE TRANSITION OR SOLID-SOLID PHASE TRANSITION OR SOLID-STATE PHASE TRANSITION OR STRUCTURAL PHASE TRANSFORMATION OR STRUCTURAL TRANSITIONS OR POLYMORPHISM/CT OR "POLYMORPHISM (CRYSTAL)"/CT OR "POLYMORPHISM (CRYSTAL)+OLD,UF,NT,RT/CT OR POLYMORPH? OR "CRYSTAL STRUCTURE"/CT OR CRYSTALLINITY+UF,RT/CT OR "CRYSTALLINITY (L) TRANSCRYSTALLINITY"/CT OR CRYSTALL? OR ALLOTROPY/CT OR "POLYMORPHISM (CRYSTAL)(L) ALLOTROPY"/CT OR ALLOTROP? OR AMORPHO? OR PSEUDOMORPHISM? OR SOLID(W)STATE? OR ?CRYSTALL? OR "X-RAY ANALYSIS" OR PARAMORPHISM OR CRYSTAL(W)MORPHOL? OR SOLVATES+NT1,RT/CT OR HYDRATE? OR SOLVAT? OR SOLVATION+NT1,UF/CT OR SOLVOPHOBIC EFFECT OR SPECIFIC SOLVATION OR ?SOLVENT?(W)ADDUCT? OR ?SOLVENT?(A)ADDUCT? OR ?SOLVENT?(A)COMPOUND? OR ?SOLVENT?(1A)COMPOUND? OR SOLIDIFICATION+OLD,UF/CT OR "COCRYSTN." OR COCRYSTALLIZATION OR COCRYSTALL? OR SOLID(W)FORM? OR "SOLID-STATE"(W)FORM? OR SOLID(W)FORM? OR "POWDER X-RAY DIFFRACTOMETRY"+OLD,UF/CT OR POWDER X-RAY DIFFRACTION OR X-RAY POWDER DIFFRACTOMETRY OR X-RAY SPECTRA OR X-RAY SPECTRA/CT OR NOVEL(XA)FORM? OR (POLYMORPH? OR CRYSTALL? OR SOLID?(XA)MODIFICATION? OR SINGLE(W)CRYSTAL? OR CRYSTALS+UF/CT OR CRYSTALLOGRAPHY/CT OR SINGLE CRYSTAL? OR X-RAY SCATTERING/CT OR X-RAY SCATTERING OR ELECTRON? DIFFRACTION?



zione" ne riporta separatamente gli aspetti peculiari (struttura cristallina, polimorfismo, ecc.). Una stringa di ricerca in B è la seguente:

=> s (RN or "nome"/CN) and CRYPH/FA

La ricerca in questi campi, per esempio con il CAS Registry Number, permette il recupero di informazioni fondamentali per la "prior art", prima fra tutte la descrizione della cella elementare, che, giova ricordare, contiene tutti gli elementi necessari a definire una certa forma polimorfa. Spesso queste informazioni sono riportate in lavori originali, la cui indicizzazione in CA non fa riferimento (per errore o per i criteri adottati dalla banca dati) né alla morfologia cristallina né alla cella elementare stessa. Questa mancanza di indicizzazione nel CA provo-

cherebbe una falla consistente nel risultato della ricerca documentale, se tale informazione non fosse recuperabile in B, mediante STN.

IFI: codici

Le banche dati, prodotte dalla IFIclaims Service (USA) e riguardanti la codifica e la raccolta dei brevetti USA, sono le uniche che prevedono una sistematica codifica dei documenti brevettuali riguardanti il polimorfismo o la struttura cristallina anche di composti organici. Una stringa di ricerca nella banca dati IFIUDB appare così:

=> s (RN/urn, bi or L_{name}) (L) Q^{def} or (RN/urn, bi or L_{name}) and [L_{CTS}^{def}/BI or (00224 or 01402 or 04239)/un]

L'assegnazione di codici numerici (gli "Uniterms" 00224, 01402, 04239) ai docu-

menti brevettuali USA, unitamente ad un appropriato uso dei "National Classification Codes", permette un facile recupero di domande di brevetto e di brevetti concessi in questo Paese.

Questi documenti sono anche presenti in larga parte in CA; tuttavia in questa banca dati non sono riportate codifiche efficaci allo scopo e pertanto essi sarebbero recuperabili solo attraverso una più complessa ricerca mediante "keywords".

Derwent: keywords e codici

Nella grande banca dati brevettuale Derwent su STN (Wpindex) non sono riportate codifiche brevettuali che prevedano l'identificazione di documenti relativi al polimorfismo. L'unica codifica presente, basata su gli "International Classification Codes", non prende in considerazione il polimorfismo dei composti organici (per il momento nemmeno nella sua versione aggiornata disponibile dall'inizio del 2006). L'unica ricerca possibile è, dunque, quella che utilizza la query creata per la ricerca in CA, con una stringa del tipo:

=> s L_{name} and (L_{sel}^{IC} or Q^{def}/BI)

Limiti del sistema: errori e criteri di indicizzazione

I limiti del sistema di banche dati su STN per quanto riguarda la ricerca della informazione documentale sul polimorfismo dei composti organici sono essenzialmente legati alla irregolare indicizzazione del fenomeno.

Nel Chemical Abstracts la letteratura sia scientifica che brevettuale, inerente al

Polymorphism of Organic Compounds. A Documental Research Problem

The on-line search performed by Dipharma SpA about the documentation concerning polymorphism of the organic compounds will be herein described. The search strategy connect some Databases on STN, with "circular synergy", in order to retrieve all the available documents.

ABSTRACT 

polimorfismo dei composti organici, non può che essere recuperata con una ricerca per parole chiave, con il possibile limite della mancata indicizzazione sia per errore sia per criteri di registrazione. Il possibile contributo che potrebbero dare le codifiche brevettuali (almeno per la ricerca dei brevetti) risulta vanificato dal fatto che quelle riportate in CA (e cioè "International Classification", "National Classification" e "European Classification") non prendono in considerazione nessun aspetto del fenomeno del polimorfismo dei composti organici.

In Beilstein la ricerca della "prior art" è limitata dal relativamente basso numero di composti organici di cui vengono riportate le caratteristiche cristalline, pur essendo comunque la ricerca in questa banca dati un valido complemento alla ricerca effettuata su CA.

In IFIREF-IFIUDB i limiti alla ricerca sono dovuti al fatto che sono recensite le sole pubblicazioni in USA ed anche ad una certa lentezza nella attribuzione della codifica. Si tratta, comunque del solo gruppo di banche dati che indicizza sistematicamente il polimorfismo.

In Derwent il limite principale è la totale assenza di codifica efficace.

Conclusioni

Lo sforzo principale dell'Azienda nel mettere a punto una strategia di ricerca efficace ha riguardato e riguarda tuttora la creazio-

ne ed il continuo potenziamento della query costituita da keywords (Q^{def}) (Schema), che possa essere applicata alla ricerca per parole chiave nel maggior numero di banche dati su STN.

Quella della universalità della ricerca per keywords su STN è una delle prerogative principali per condurre una ricerca documentale completa; per fortuna quasi tutte le banche dati su STN sono in grado di "digerire" una query di questo tipo, anche se complessa.

Di volta in volta, nelle varie banche dati l'ausilio di codici (RNs, Uniterms, Sezioni,...) serve come complemento e modulazione all'applicazione della query stessa.

Un contributo fondamentale alla completezza dei risultati ottenuti ed alla limitazione del "rumore" (si ricorda che la ricerca viene condotta all'interno di banche dati formate da decine di milioni di records) è dato dal corretto uso degli operatori logici (booleani e di prossimità) con cui si devono combinare la query ed i codici. I risultati ottenibili con l'attuale stadio di sviluppo della strategia sono assai soddisfacenti, essendo recuperabile tutta la "prior art", fatta eccezione per quella non indicizzata.

Per il monitoraggio sia dei prodotti consolidati che per quelli in

sviluppo o di lancio futuro è stata appositamente attivata in Dipharma SpA una Unità di Documentazione, che dipende direttamente dalla Direzione R&D e riveste per l'Azienda un ruolo fondamentale e strategico. Ad essa è demandato il compito di ottimizzare la strategia documentale, analogamente a quanto richiesto per l'attività produttiva.

Risulta attualmente in corso uno sviluppo di strategie complementari di ricerca, anche per il recupero della letteratura brevettuale non indicizzata in CA. Questi nuovi sviluppi potrebbero essere presentati già al prossimo Meeting Nazionale degli Utenti Italiani di STN, previsto per la fine del 2006, e saranno oggetto di un futuro articolo.



Bibliografia

- [1] S.R. Byrn *et al.*, Solid-State Chemistry of Drugs, 2nd Edition, SSCI, Inc.
- [2] J.D. Dunitz, X-Ray Analysis and the Structures of Organic Molecules, 2nd Reprint, Verlag Helv. Chim. Acta, VCH.
- [3] H.G. Brittain, Polymorphism in Pharmaceutical Solids, in Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 95, Marcel Dekker Inc.
- [4] The CA Caplus/CAOLD Files Database Description, May 1996, ACS.
- [5] The IFIREF File Database Description, March 1993, ACS.
- [6] Searching BEILSTEIN on STN International, STN International, Karlsruhe.