

药用辅料苯甲地那铵的质量标准研究^{*}

申利娟¹, 钱玲利¹, 姜国平¹, 朱霄鹏¹, 程磊², 李昌亮³, 李姮⁴

(1. 浙江合糖科技有限公司, 浙江 金华 321016; 2. 浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310052;
3. 湖南省药品检验检测研究院, 长沙 410001; 4. 连云港市食品药品检验检测中心, 江苏 连云港 222000)

摘要 目的: 增订《中华人民共和国药典》2025 年版药用辅料苯甲地那铵的质量标准。方法: 国内外药典目前仅 USP-NF 2023 收载。本质量标准参考 USP-NF 2023 苯甲地那铵各论以及《中国药典》2020 年版四部通则等相关要求进行标准研究。结果: 根据产品质量和制剂中的实际应用情况, 进行药用辅料苯甲地那铵质量标准的研究。目前药用辅料苯甲地那铵质量标准已完成公示。结论: 本质量标准的建立, 将填补国内空白, 并为苯甲地那铵在药品中的应用提供质量保障。

关键词: 苯甲地那铵; 苯酸苄铵酰胺; 苦味剂; 药用辅料; 质量标准; 含量测定

中图分类号: R 921.2 文献标识码: A 文章编号: 1009-3656(2024)06-0560-07

doi: 10.19778/j.chp.2024.06.005

Investigation of the quality standard of pharmaceutical excipient denatonium benzoate^{*}

SHEN Lijuan¹, QIAN Lingli¹, JIANG Guoping¹, ZHU Xiaopeng¹,
CHENG Lei², LI Changliang³, LI Heng⁴

(1. Zhejiang Synose Tech Co., Ltd., Jinhua 321016, China; 2. Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China; 3. Hunan Institute for Drug Control, Changsha 410001, China; 4. Lianyungang Center for Food and Drug Control, Lianyungang 222000, China)

Abstract Objective: To revise and enlarge the specification of pharmaceutical excipient denatonium benzoate in the Chinese Pharmacopoeia 2025. **Methods:** At present, only USP-NF 2023 in domestic and foreign pharmacopoeias includes denatonium benzoate. This quality standard is subject to standard research in accordance with USP-NF 2023, the fourth general rules of the Chinese Pharmacopoeia 2020 edition, and other relevant requirements. **Results:** According to the quality of the product and the actual application in the formulation, the quality standards for the pharmaceutical excipient denatonium benzoate will be studied. At present, the quality standard of denatonium benzoate for pharmaceutical excipients has been disclosed. **Conclusion:** The established standard will fill the domestic gap and provide the quality guarantee for the application of denatonium benzoate in medicines.

Key words: denatonium benzoate; bitrex; bitter agents; pharmaceutical excipients; quality standard; assay

苯甲地那铵(图 1)是由利多卡因和氯化苄经苄基化合成中间体^[1],然后将该中间体合成季铵碱,再使用苯甲酸中和,最后结晶、离心、烘干制得的^[2]。它

有非常强烈的苦味,其 LD₅₀ 为 584 mg · kg⁻¹,属中等毒性物质,由于使用浓度极低,在通常使用条件下是安全无毒的。由于它是世界上已知最苦的物质之

^{*} 基金项目: 国家药典委员会药品标准制修订研究课题(2021Y001)

第一作者简介: 申利娟, 高级工程师, 研究方向: 药用辅料、食品添加剂、糖类衍生物。Tel: 15257910939; E-mail: slj@synose.com

一,在溶液中的浓度达 0.003% 时便使人难以忍受。在日用品和工业品中用作苦味剂(或厌恶剂),可以防止因人、动物误食而引起的中毒事件的发生以及防止儿童啃咬物品。

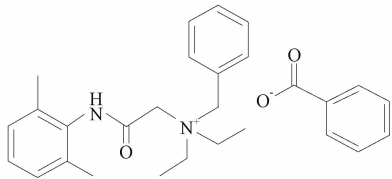


图1 苯甲地那铵分子结构式
Fig.1 Molecular structural formula of denatonium benzoate

在药用辅料苯甲地那铵中,主要作为苦味剂和酒精变性剂使用,可用于消毒酒精、杀(灭)菌剂、开塞露、涂剂(软膏、霜剂)、擦剂(碘酊、红药水、紫药水)、喷剂等以防止误摄入;可用于吮吸拇指、咬指甲病症的治疗;可用于治疗磨牙症;苯甲地那铵可用于非处方麻醉喷剂;可用于口服药(安眠药、避孕药等特殊药品和某些非处方药)以起到警示作用,防止误摄入;可用作安慰剂,苦味剂,防滥用的口服剂,激动剂等^[3-9]。

经查阅该药用辅料在国内尚无注册标准或药典标准,目前仅 USP-NF 收载^[10],其他国外药典标准日本药典、欧洲药典和英国药典均未收载。笔者参照 USP-NF 2023 及《中国药典》2020 年版四部通则^[11]等相关要求,对苯甲地那铵的质量标准进行了研究,研究内容包括外观、熔点、鉴别、酸碱度、氯化物、干燥失重、炽灼残渣、含量测定和溶解度及 USP-NF 2023 中未列入的项目如有关物质、元素杂质、残留溶剂、基因毒性杂质等。因涉及危化品和环境问题删除了鉴别中的三硝基苯酚法以及地那铵雷氏盐法;因不适合作为特征吸收峰用于光谱学鉴别,删除了紫外光谱法;对干燥失重收紧了限度;含量测定操作修改为电位滴定仪法。该标准已公示通过,现将质量标准的研究情况进行报告。

1 仪器与试药

数显熔点仪,UV2600 紫外分光光度计(岛津公司),LUMOS 显微红外光谱仪(BRUKER,德国),T50 电位滴定仪(METTLER TOLEDO),SECURA225D-1CN 电子天平(Sartorius)、HPLC 高效液相色谱仪(安捷伦 1260)等。

苯甲地那铵对照品(来源:USP Reference Stand-

ard,批号:R086X0);苯甲地那铵样品,由 4 家企业提供,见表 1。

表1 实验采用的样品信息
Tab.1 The sample information used in the experiment

Number of samples	Manufacturer	Batch numbers
1	A	0627-1-01H04
2	B	IR00DBP029
3	C	1023070
4	D	20210509
5		20210510
6		20210511
7		20210512
8		20210513
9		20210514
10		20210527
11		20210528
12		20210601
13		20210602

2 名称与含量限度

本品中文名为苯甲地那铵,别名有“苯甲酸变性托宁、苯酸苄铵酰胺”,化学名为苄基二乙基[(2,6-二甲苯基氨基甲酰基)甲基]铵苯甲酸盐、苯甲酸[2-[(2,6-二甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基]-N,N-二乙基苄铵。《已使用化妆品原料目录》(2021 年版)序号 01280 可查得“DENATONIUM BENZOATE”,中文名为“苯甲地那铵”;默克 Sigma-Aldrich 网站查询中文名亦为“苯甲地那铵”;最终按最新“药用辅料命名原则”,将中文名定为“苯甲地那铵”,英文名定为 denatonium benzoate。

USP-NF 2023 规定含量限度为 99.5% ~ 101.0%,药典明确规定如未规定上限则为 101.0%。因此含量限度定为不得少于 99.5%。

3 性状

3.1 外观

收到的样品编号 1~3 为白色结晶性粉末,样品编号 4~13 为白色结晶性颗粒。参考 USP-NF 2023 各论,并结合收集到产品的实际情况,定性状项为“本品为白色结晶性粉末或颗粒。”

3.2 熔点

熔点是检定原辅料质量的重要指标,在一定程度上能反映原辅料的纯杂程度。样品按照 USP-NF 2023 和《中国药典》2020 年版四部通则熔点测定法检验,均在 163~170℃ 之间。样品测定结果见表 2。

4 鉴别

4.1 紫外光谱法

USP-NF 2023 采用紫外-可见分光光度法测定吸收系数,经对苯甲地那铵的紫外吸收特征进行扫描,因其含苯环,末端吸收比较强,263 nm 处有肩峰,且其吸收系数经检测数值偏小,均在 30.83 ~ 33.86 之间。《中国药典》2020 年版四部通则 0401 中规定,吸收系数通常应大于 100。因此不适合作为特征吸收峰用于光谱学鉴别,取消纳入质量标准。样品典型紫外吸收光谱图见图 2。

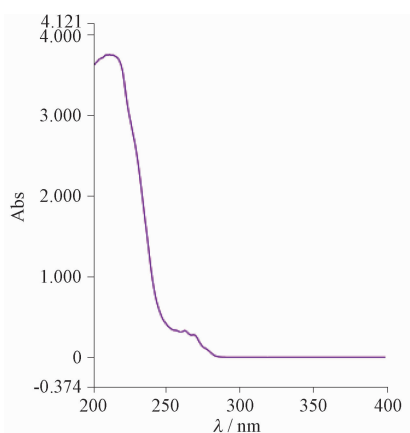


图2 样品典型紫外吸收光谱图

Fig. 2 Typical UV absorption spectrum of the sample

4.2 红外光谱法

本品尚无红外标准图谱,每次红外鉴别都要用到对照品,从检验经济学的角度考虑,本次标准起草录制了苯甲地那铵的红外标准光谱图并附于标准之后,同时将方法修订为“本品红外光吸收图谱应与对照图谱一致。”样品典型红外对照图谱见图 3。

4.3 化学鉴别反应

USP-NF 2023 各论中鉴别试验 C 为颜色反应,系加入三硝基苯酚试液形成黄色沉淀,该试验需用到三硝基苯酚试液。三硝基苯酚俗称苦味酸,是炸药的一种,属于管制类化学品,其在购买、使用和贮存条件均比较严苛,安全风险高。因此根据“绿色环保”标准倡议,取消纳入质量标准。

4.4 化学鉴别反应

USP-NF 2023 各论中鉴别试验 D 为地那铵雷氏盐熔点测定。该方法通过苯甲地那铵和雷氏盐在酸性溶液中反应得到地那铵雷氏盐,再测定其熔点。试验用到硫酸,而雷氏盐遇酸会释放极高毒性气体,且多余的雷氏盐不能直接倒入下水道。如若反应不完全,清洗不干净,还易造成熔点偏低。因此根据“绿色环保”标准倡议,取消纳入质量标准。

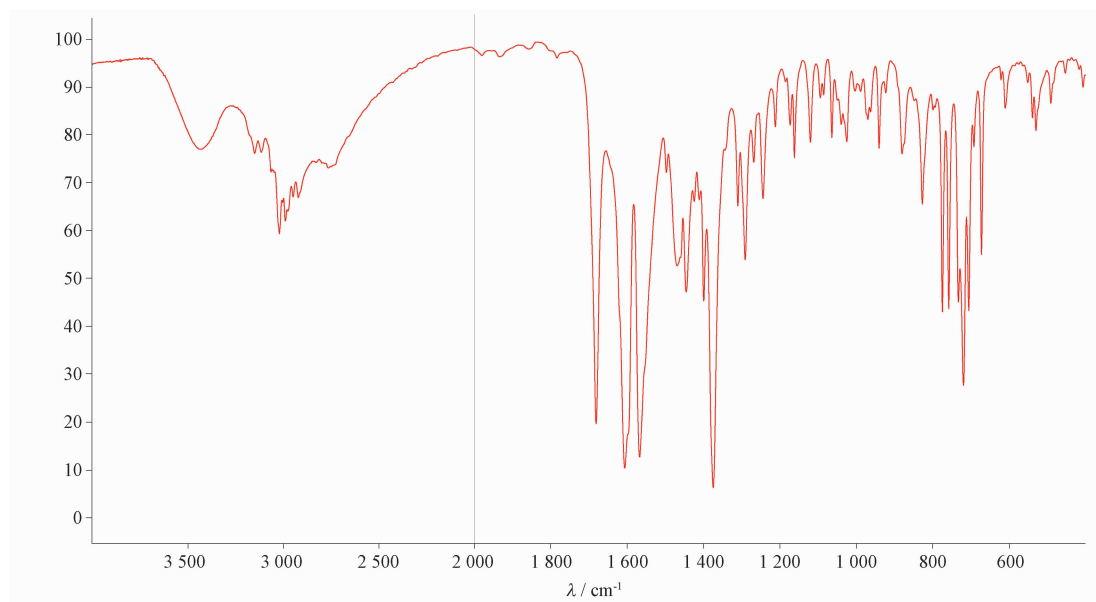


图3 苯甲地那铵红外对照图谱

Fig. 3 Infrared reference spectrum of denatonium benzoate

5 检查

5.1 酸碱度(pH)

苯甲地那铵在水溶液中呈中性。现参考

USP-NF 2023 各论,依照《中国药典》2020 年版四部通则 0631“pH 测定法”操作,取本品 1.5 g,加水 50 mL,超声使溶解,摇匀,依法测定,pH 测

定结果均符合规定。限度同 USP-NF 2023。样品测定结果见表 2。

表 2 熔点、酸碱度(pH)、干燥失重、炽灼残渣、含量测定结果

Tab. 2 Melting range, pH, loss on drying, residue on ignition, assay of denatonium benzoate

Manufacturer	Batch numbers	Melting range/℃	pH	Loss on drying/%	Residue on ignition/%	Assay/%
A	0627-1-01H04	165.1-165.5	7.36	0.15	0.06	100.0
B	IR00DBP029	164.5-164.9	6.54	0.11	0.05	99.9
C	1023070	165.8-166.3	7.19	0.10	0.05	100.2
D	20210509	166.5-166.9	7.10	0.13	0.02	100.2
	20210510	165.6-166.3	6.98	0.08	0.05	99.9
	20210511	166.4-167.1	7.18	0.10	0.02	100.0
	20210512	166.4-167.0	7.16	0.10	0.03	100.1
	20210513	165.7-166.8	7.13	0.08	0.07	99.9
	20210514	166.2-166.9	7.13	0.10	0.06	99.9
	20210527	166.4-166.8	7.08	0.15	0.03	100.2
	20210528	166.3-166.8	7.03	0.15	0.05	99.9
	20210601	166.0-166.3	7.15	0.09	0.02	99.9
	20210602	166.1-166.4	7.17	0.10	0.01	100.1

5.2 氯化物

苯甲地那铵生产过程中会涉及中间体氯化物或者无机氯化物杂质,若未反应完全会影响成品质量,因此需设定该项目进行控制。现参考 USP-NF 2023 各论,依照《中国药典》2020 年版四部通则 0801“氯化物检查法”进行操作,具体方法为:取本品 0.5 g,加水 50 mL 使溶解,取 5.0 mL,依法测定,与标准氯化钠溶液 10.0 mL 制成的对照液比较,不得更浓(0.2%)。样品检查结果均小于 0.2%。

5.3 干燥失重

参考 USP-NF 2023 各论,照《中国药典》2020 年版四部通则 0831“干燥失重测定法”进行试验,样品测定值均小于 0.15%。USP 各论中限度为≤1.0%,根据实际测定结果,暂将限度收严为不得过 0.5%。样品测定结果见表 2。

5.4 炽灼残渣

参考 USP-NF 2023 各论,照《中国药典》2020 年版四部通则 0841“炽灼残渣检查法”进行试验,样品遗留残渣均小于 0.1%,其中仅 2 批样品残渣量>0.05%。样品测定结果见表 2。

6 含量测定

6.1 测定方法

空白测定:量取冰醋酸 50 mL,加结晶紫指示剂 1 滴,用 0.1 mol·L⁻¹的高氯酸滴定液滴定至终点,记录滴定液体积即为空白消耗,仪器在后续样品滴

定中自动扣除。

预先标定高氯酸滴定液浓度,平均值输入仪器,作为该滴定液浓度。

样品测定:精密称取预先干燥至恒重(105℃干燥约 2 h)的样品 0.3 g 于样品杯中,加冰醋酸 50 mL,用 0.1 mol·L⁻¹的高氯酸滴定液滴定,设置好方程式后,全过程由电位滴定仪自动运行并测得样品含量。样品典型含量滴定曲线图见图 4。

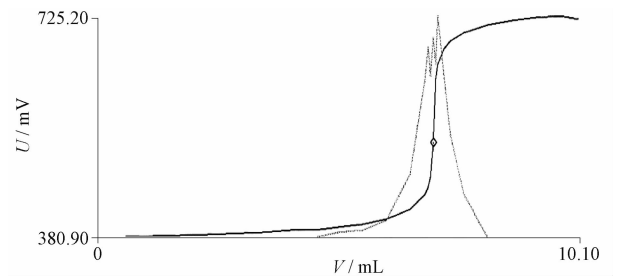


图 4 样品含量滴定曲线图
Fig. 4 Titration curve of sample content

6.2 方法学验证

6.2.1 准确度 取样品编号 12(批号:20210601),按电位滴定法拟定参数依法滴定 6 份,结果 RSD 为 0.09%(n=6),说明拟定方法准确度良好。

6.2.2 精密度 取样品编号 13(批号:20210602),按电位滴定法拟定参数依法滴定 6 份,结果 RSD 为 0.10%(n=6)。另取样品编号 13,另一分析人员于另一日按电位滴定法拟定参数依法滴定 6 份,结果

RSD 为 0.14% ($n=6$)。说明拟定方法重复性和中间精密度均为良好。

6.2.3 耐用性 取样品编号 13(批号:20210602), 配制成溶液后分别放置 0、2、4、8、12、24 h, 按电位滴定法拟定参数依法进行滴定, 结果 RSD 为 0.19%, 说明溶液稳定性良好。

6.3 样品测定

按拟定方法对 13 批次样品进行测定, 含量测定结果均符合规定, 测定结果见表 2。

7 溶解度

USP-NF 2023 各论所载溶解度描述为“极易溶于氯仿和甲醇, 易溶于水和乙醇, 极微溶于乙醚”, 根据在售的各种苯甲地那铵溶液溶解介质, 结合标准涉及的溶剂, 制订为“在甲醇、乙醇或乙二醇中易

溶, 在水中溶解”。

8 已研究但未纳入标准草案的项目

8.1 有关物质

苯甲地那铵由利多卡因和氯化苄经苄基化合成苄基利多卡因氯化铵中间体, 然后将该中间体合成季铵碱, 再用苯甲酸中和, 最后结晶、离心、烘干即得成品。

取加入利多卡因的系统适用性溶液, 测得苯甲酸、利多卡因和地那铵三个峰。由于苯甲地那铵是一种由季铵盐阳离子和惰性阴离子苯甲酸根离子组成的, 存在的形式一般为地那铵苯甲酸盐, 其在水溶液中, 会分解成苯甲酸和地那铵。因此, 在系统适用性溶液中除了得到地那铵峰以外, 还存在苯甲酸的峰, 典型色谱图见图 5。

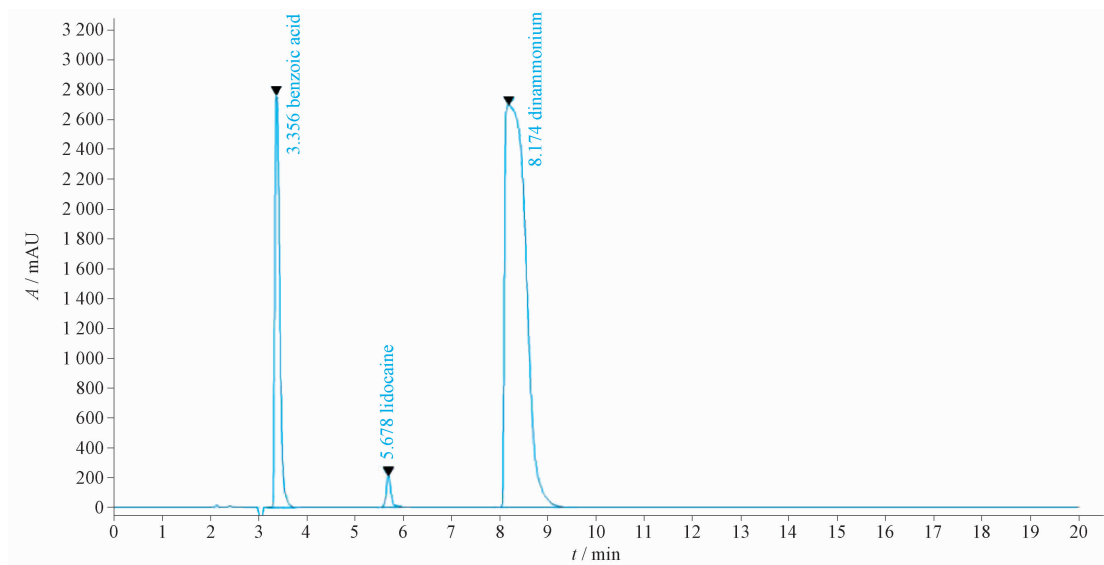


图5 系统适用性溶液色谱图

Fig. 5 Chromatogram of system applicability solution

取酸破坏溶液、碱破坏溶液、氧化破坏溶液、热破坏溶液和光照破坏溶液, 分别进样测定, 结果苯甲地那铵的碱破坏溶液在苯甲酸的左侧出现一个小峰, 但其峰面积不足地那铵峰面积的 2%, 且分离度满足大于 1.5 的要求, 色谱图见图 6; 苯甲地那铵的氧化破坏溶液出现俩未知峰, 通过与过氧化氢空白比对, 得知未知峰来源于过氧化氢空白, 并非地那铵被氧化破坏, 且分离度满足大于 1.5 的要求; 苯甲地那铵的酸破坏溶液、热破坏溶液和光照破坏溶液均没有出现其他未知杂质峰。可见苯甲地那铵在酸、碱、氧化、热和光照条件下相对稳定, 降解产物对地那铵测定无影响, 分离度能满足要求。

根据工艺路线, 参照获取的国外企业的内控方法, 对苯甲地那铵的有关物质的测定方法进行了优化和相应的方法学验证。目前各国苯甲地那铵质量标准项下均无有关物质检查项目, 并且对 13 批次的苯甲地那铵样品进行测定, 各批次样品中有关物质的峰面积均小于对照溶液主峰面积 (0.1%), 检测结果见表 3。从表中可看出, 多批次产品有关物质均未检出 (-), 仅有一个生产厂家的一批样品有关物质利多卡因且含量小于 0.1%。可见, 生产工艺路线成熟稳定, 样品纯度高, 足以保证产品质量稳定, 且本品用量极低极低, 因此该检查项未纳入质量标准。

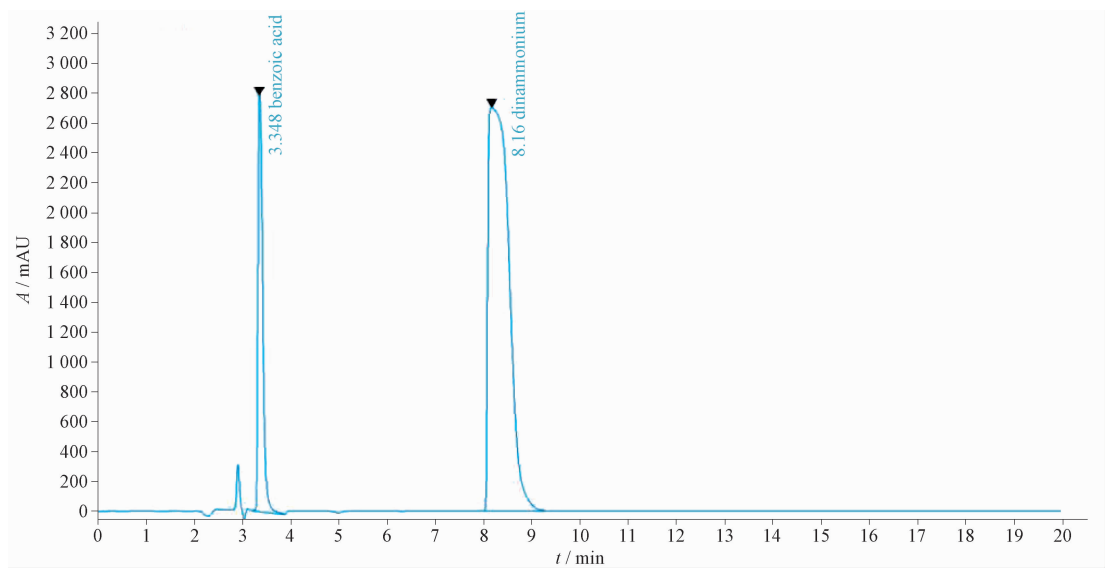


图6 碱破坏溶液色谱图

Fig. 6 Chromatogram of alkaline disruption solution

表3 苯甲地那铵有关物质测定结果

Tab. 3 Related substance of denatonium benzoate

Manufacturer	Batch numbers	Related substance/%
A	0627-1-01H04	—
B	IR00DBP029	<0.1%
C	1023070	—
D	20210509	—
	20210510	—
	20210511	—
	20210512	—
	20210513	—
	20210514	—
	20210527	—
	20210528	—
	20210601	—
	20210602	—

8.2 残留溶剂

各国药典与ICH均将该残留溶剂划为第三类溶剂,限度要求为0.5%。根据工艺情况,对苯甲地那铵中潜在的残留溶剂进行了方法开发、验证和样品检测,最终13批样品均远小于限度(0.5%)。药典规定,若产品中仅第三类溶剂存在,被测物的质控标准中包含干燥失重检查项,且规定≤0.5%,则通过测定干燥失重即可。考虑到苯甲地那铵标准中已制订有干燥失重检查项(限度≤0.5%),因此残留溶剂未纳入标准。

8.3 元素杂质

建立了ICP-MS法,对钒(V)、钴(Co)、镍(Ni)、

砷(As)、镉(Cd)、汞(Hg)、铅(Pb)共7种具代表性元素杂质进行检测,结果13批样品均远小于限度;经风险评估,我公司未将该项目纳入草案。

采用验证的方法对多批次苯甲地那铵中7种元素杂质进行分析评估,结果各批次苯甲地那铵中各元素杂质的量均符合规定,其中自研产品各批次中7种元素杂质的量均远低于限度规定和30%PDE,说明元素杂质风险较低;生产工艺中均未涉及As、Pb等上述元素以及其他可能/人为添加的元素;结合本品工艺及征集的多批次产品元素杂质的实测结果,未将元素杂质检查项列入质量标准中。

8.4 基因毒性杂质

苯甲地那铵是世界上已知最苦的物质之一,在溶液中的浓度达0.003%时便使人难以忍受,用量通常为ppm级。本公司就其作为药用辅料对其潜在的基因毒性进行了研究,内容包括了软件预测和体内外试验两部分。首先采用了CASE Ultra软件,结合QSAR构效法对其分子结构的基因毒性进行预测^[12],预测结果为阴性,即苯甲地那铵本身并无基因毒性。

鉴于苯甲地那铵用量非常低,前期开发方法,研究其有关物质概况时发现其纯度较高,杂质含量非常低,且工艺中未涉及含警示结构的催化剂、反应溶剂和中间体等,故仅对作为药用辅料的苯甲地那铵本身进行了毒性研究(包括基因毒性)。对苯甲地那铵进行的体内、体外毒性研究结果进行分析,以及公开文献报告表明苯甲地那铵的LD₅₀为584 mg·kg⁻¹,判

断其属中等毒性物质;由于使用浓度极低,在通常使用条件下是安全无毒的,且欧盟 REACH 注册时化学安全报告中的基因毒性体内外试验结果^[13]亦表明苯甲地那铵无基因毒性。

9 讨论

9.1 取消鉴别-紫外光谱法、化学鉴别反应 C、D

USP 采用紫外-可见分光光度法测定吸收系数,经对苯甲地那铵的紫外吸收特征进行扫描,因其含苯环,末端吸收比较强,263 nm 处有肩峰,且其吸收系数偏小。鉴别试验 C 和 D 分别用到管制类化学品,且其中一化学品在反应时与酸接触释放极高毒性气体,根据“绿色环保”标准理念,这三项鉴别不订入标准。

9.2 干燥失重限度收紧

根据工艺情况,对苯甲地那铵中潜在的残留溶剂进行了方法开发、验证和样品检测,最终 13 批样品均远小于限度(0.5%)。药典 ICH Q3C 中规定,若产品中仅第三类溶剂存在,被测物的质控标准中包含干燥失重检查项,且规定 $\leq 0.5\%$,则通过测定干燥失重即可。综合考虑,干燥失重收紧至 0.5% 以下。

9.3 含量测定采用电位滴定法

USP-NF 2023 各论采用非水滴定法人工操作,对实验过程中温度、滴定速度、体积读数、结果计算等方面综合要求比较高,且上述各因素比较容易影响测定结果的准确度,故本次标准起草拟采用电位滴定法替代,以消除人工滴定可能出现的测量偏差。含量限度依据药典订为不得少于 99.5%。

参考文献

- [1] 姜国平,严晓阳. 苯基利多卡因卤化铵的生产方法: CN100522929C[P]. 2009-08-05.
JIANG GP, YAN XY. Production of benzyl lidocaine halogenated amine: CN100522929C[P]. 2009-08-05.
- [2] WITOLD S, MARCIN W, MICHAŁ N. “Bitter” results: toward sustainable synthesis of the most bitter substances, denatonium saccharinate and denatonium benzoate, starting from a popular anesthetic, lidocaine[J]. J Chem Educ, 2022, 99(4): 1604.
- [3] 闫珊,程丽,赵晓宁,等. 苦味受体激动剂苦精对哮喘气道炎症及重塑的影响[J]. 重庆医学, 2017, 46(6): 752.
YAN S, CHANG L, ZHAO XN, *et al.* Effect of denatonium benzoate on airway inflammation and remodeling in asthmatic mice[J]. Chongqing Med J, 2017, 46(6): 752.
- [4] 陆芳,唐健元,赵阳,等. 中药新药临床试验中安慰剂模拟效果评价与思考[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(11): 1163.
LU F, TANG JY, ZHAO Y, *et al.* Evaluation and thinking of simulation effect of placebo on new drug clinical trials of traditional Chinese medicines[J]. Chin J Evid-Based Med, 2018, 18(11): 1163.
- [5] J·巴索罗莫斯, H·库格爾曼. 防滥用的含有(1R,2R)-3-(3-二甲氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)苯酚的口服剂型: CN101022787A[P]. 2007-08-22.
J·B, H·K. Oral dosage form safeguarded against abuse containing (1R, 2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol: CN101022787A[P]. 2007-08-22.
- [6] 李俊明,杨俊然,王立坤,等. 一种 VEGFR 抑制剂的药物组合物及其制备方法: CN109394685A[P]. 2019-03-01.
LI JM, YANG JL, WANG LK, *et al.* Pharmaceutical composition of VEGFR inhibitor and preparation method of pharmaceutical composition: CN109394685A[P]. 2019-03-01.
- [7] J·巴索罗莫斯, H·库格爾曼, E·阿肯奥-马里克. 避免滥用的口服剂型: CN101027044A[P]. 2007-08-29.
J·B, H·K, E·A-M. Oral dosage form safeguarded against abuse: CN101027044A[P]. 2007-08-29.
- [8] R·F·凯克, R·D·科卢西. 阿片样激动剂/阿片样拮抗剂组合物: CN1234362C[P]. 2006-01-04.
R·F·K, R·D·K. Opioid agonist/antagonist combinations: CN1234362C[P]. 2006-01-04.
- [9] 袁发荣,杜连平,陈海莲,等. 一种藏药安儿宁颗粒安慰剂及其制备方法: CN110075321A[P]. 2019-08-02.
YUAN FR, DU LP, CHEN HL, *et al.* Tibetan medicine An’er-ning granule placebo and preparation method thereof: CN110075321A[P]. 2019-08-02.
- [10] USP-NF 2023[S]. 2023.
- [11] 中国药典 2020 年版. 四部[S]. 2020; 通则 0401, 0402, 0612, 0631, 0702, 0801, 0831, 0841.
ChP2020 Vol IV[S]. 2020; General Chapters 0401, 0402, 0612, 0631, 0702, 0801, 0831, 0841.
- [12] CASE Ultra 测试报告[R]. 创建于 2022-10-10.
CASE Ultra Test Report[R]. Generated on: 2022-10-10.
- [13] 苯甲地那铵化学安全报告[R]. 创建于 2017-10-28.
Denatonium benzoate Chemical Safety report [R]. Generated on: 2017-10-28.

(收稿日期: 2024-07-18)