

模糊评价结合响应面实验优化氨基糖软骨钙咀嚼片配方工艺

曹苗苗^{1,2}, 徐桂红^{1,2}, 刘洪波¹, 徐振秋^{1,2}, 毕宇安^{1,2}, 王振中^{*1,2}

(1.江苏康缘药业股份有限公司,江苏连云港222001;2.中药制药过程新技术国家重点实验室,江苏连云港222001)

摘要:研究增加骨密度保健品氨基糖软骨钙咀嚼片的配方工艺,以风味、口感、组织状态为评价指标,在单因素实验的基础上,利用模糊数学和响应面分析方法分析咀嚼片的制备工艺,筛选出最佳配方。通过实验确定最佳配方中原辅料质量比为原料:甘露醇:木糖醇:乳糖:奶粉=100:30:10:8:16,在此条件下制成的咀嚼片表面光滑,色泽均匀,入口细腻,味甜,后味微咸,具有浓郁奶香味。

关键词:模糊数学综合评价;响应面;氨基糖软骨钙咀嚼片;配方工艺

中图分类号:R 281.5 文献标志码:A 文章编号:1673—1689(2017)11—1163—08

Application of Fussy Evaluation Combined with Response Surface Test in the Formulation Optimization of Glucosamine Chondroitin and Calcium Chewable Tablets

CAO Miaomiao^{1,2}, XU Guihong^{1,2}, LIU Hongbo¹, XU Zhenqiu^{1,2}, BI Yuan^{1,2}, WANG Zhenzhong^{*1,2}

(1. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China; 2. State Key Laboratory of New-Tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China)

Abstract: Preparation of bone density-enhancing health food glucosamine chondroitin and calcium chewable tablets was studied. With flavor, taste and appearance as three indicators, response surface experiment was designed on the basis of single factor experiment, which combined with fussy comprehensive evaluation to determine the best formula. The optimized process parameters for chewable tablets was as follows: the content ratio of rawmaterial, mannitol, xylitol, lactose and milk powder was 100:30:10:8:16. Under this condition, the chewable tablets showed a smooth surface with uniform color, tasted delicate and sweet with unique milk flavor.

Keywords: fussy mathematics comprehensive evaluation, response surface, glucosamine chondroitin and calcium chewable tablets, formulation and process technology

收稿日期: 2015-07-14

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项(2013ZX09402203)。

作者简介: 曹苗苗(1981—),女,湖北宜昌人,工程师,主要从事中药与保健品研究与开发。E-mail:cmiaomiao010@163.com

*通信作者: 王振中(1968—),男,黑龙江绥化人,理学博士,研究员级高级工程师,主要从事中药新药的研究与开发。E-mail:wzhzh-nj@163.com

引用本文: 曹苗苗,徐桂红,刘洪波,等. 模糊评价结合响应面实验优化氨基糖软骨钙咀嚼片配方工艺[J]. 食品与生物技术学报,2017,36(11):1163-1170.

氨糖软骨钙咀嚼片是增加骨密度保健品,由D-氨基葡萄糖盐酸盐、硫酸软骨素、乳矿物盐、酪蛋白磷酸肽等4种原料组成。前期动物实验表明,氨糖软骨钙咀嚼片高剂量组大鼠股骨中点及远端骨密度、骨钙含量、股骨重量高于低钙对照组和相应水平的碳酸钙对照组;各剂量组大鼠喂养4周时的体重和身长不低于相同水平的碳酸钙对照组;钙的表观吸收率与相同水平的碳酸钙对照组比较显著增加,说明本品具有增加骨密度的功能。

咀嚼片系指于口腔中咀嚼后吞服的片剂^[1]。产品经嚼碎后表面积增大,促进其在体内的溶解和吸收,无需崩解过程,药物溶出迅速,吸收快,生物利用度高,携带和服用方便,无需用水冲服或送服,尤其适合老人等吞服困难的患者^[2-6]。氨糖软骨钙咀嚼片融补钙和保护关节软骨为一体,双管齐下,因此将其开发成咀嚼片,具有良好的市场前景。

在氨糖软骨钙咀嚼片研制过程中,感官质量评价非常重要。模糊数学又称Fuzzy数学,是用数学方法研究和处理具有模糊性现象的一门新学科,可以综合考虑各有关因素对总体效果的综合贡献,从更深层次上作出准确、客观与科学的评价^[7-10]。响应面法用于确定各因素及其交互作用在加工过程中对非独立变量的影响,精确地表述因素和响应值之间的关系,是一种优化反应条件和加工工艺参数的有效方法,已广泛应用于生物工程、食品工程等方面^[11-16]。本文作者在单因素实验基础上,采用模糊数学评价和响应面结合方法,通过响应面分析并把模糊数学综合得分作为响应面分析的指标,以获得氨糖软骨钙咀嚼片最佳配方。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

D-氨基葡萄糖盐酸盐、硫酸软骨素,山东益宝生物制品有限公司产品;乳矿物盐,北京中柏创业化工产品有限公司产品;酪蛋白磷酸肽,郑州德瑞生物科技有限公司产品;全脂奶粉,黑龙江飞鹤乳业有限公司齐齐哈尔分公司产品;乳糖、甘露醇、木糖醇,郑州福润德生物工程有限公司产品;硬脂酸镁,河北百味生物科技有限公司产品;以上均为食品级;乙醇为国产食用级。

1.2 仪器与设备

高速万能粉碎机,江阴市天元药化机械有限公

司产品;电子天平,上海舜宇恒平科学仪器有限公司产品;试验筛,新乡市康达新机械有限公司产品;电热鼓风干燥箱,上海一恒科学仪器有限公司产品;单冲压片机,北京国药龙立科技有限公司产品。

2 实验方法

2.1 剂量确定

根据前期配方调研和动物功能学实验结果,确定配方各原料日用量。D-氨基葡萄糖盐酸盐和硫酸软骨素为增加骨密度保健食品常用原料,乳矿物盐是新资源食品,酪蛋白磷酸肽是食品添加剂,设计每日服用D-氨基葡萄糖盐酸盐1.5 g,硫酸软骨素1.2 g,乳矿物盐1.6 g,酪蛋白磷酸肽0.1 g,添加各种辅料后片重为1.1~1.3 g/片,成人每日服用量为6片。

2.2 工艺流程

原辅料分别粉碎过筛→混合→制粒→干燥→加入硬脂酸镁总混→压片→包装→成品。

2.3 操作要点

所有原辅料分别粉碎过100目筛,按配方称取原料适量,与其它填充剂及矫味剂混合至物料色泽均一,缓慢加入适量体积分数90%乙醇,搅拌制成干湿合适的软材。将制好的软材挤压过20目筛,湿颗粒移入60℃的鼓风干燥箱中烘至颗粒含水质量分数为3%左右为宜,自然冷却至室温,干颗粒以20目筛整粒,加入质量分数1%的硬脂酸镁混匀。调整好压片机,安装椭圆形冲模,加入混合好的颗粒,先调节好填充量,然后逐步加压至片重、外观等符合规定。

2.4 单因素实验

2.4.1 甘露醇添加质量分数的确定 固定木糖醇添加质量为原料质量的15%,乳糖添加质量为原料质量的6%,奶粉添加质量为原料质量的10%,以甘露醇相对于原料的添加质量分别为20%、25%、30%、35%、40%设置5水平的单因素实验。

2.4.2 木糖醇添加质量分数的确定 固定甘露醇添加质量为原料质量的20%,乳糖添加质量为原料质量的6%,奶粉添加质量为原料质量的10%,以木糖醇相对于原料的添加质量分别为5%、10%、15%、20%、25%设置5水平的单因素实验。

2.4.3 乳糖添加质量分数的确定 固定甘露醇添加质量为原料质量的20%,木糖醇添加质量为原料质量的15%,奶粉添加质量为原料质量的10%,以乳

糖相对于原料的添加质量分别为2%、4%、6%、8%、10%设置5水平的单因素实验。

2.4.4 奶粉添加质量分数的确定 固定甘露醇添加质量为原料质量的20%,木糖醇添加质量为原料质量的15%,乳糖添加质量为原料质量的6%,以奶粉相对于原料的添加质量分别为5%、10%、15%、20%、25%设置5水平的单因素实验。

2.5 响应面实验设计

在单因素试验结果基础上,采用中心组合试验Box-Behnken设计方案,以甘露醇添加质量分数、木糖醇添加质量分数、乳糖添加质量分数、奶粉添加质量分数为4因素,分别用A、B、C、D来表示,并以-1、0、+1分别代表变量的3个水平,试验因素与水平设计见表1。

表1 响应面试验因素水平编码表

Table 1 Factors and levels of response surface experiments

因素	水平		
	-1	0	1
甘露醇添加质量分数A/%	25	30	35
木糖醇添加质量分数B/%	5	10	15
乳糖添加质量分数C/%	6	8	10
奶粉添加质量分数D/%	10	15	20

2.6 模糊数学模型的建立

2.6.1 咀嚼片评定论域X和评语论域V 产品模糊评价的重点为风味、口感和组织状态3个因素,即 $X=(\text{风味}, \text{口感}, \text{组织状态})$;对每个因素按优、良、中、差4个等级评价,即 $V=\{\text{优}(v_1)、\text{良}(v_2)、\text{中}(v_3)、\text{差}(v_4)\}$,设 $v_1=100, v_2=80, v_3=60, v_4=40$,则 $V=(100, 80, 60, 40)$ 。

2.6.2 权重的确定^[17] 采用“0~4评判法”确定每个因素的权重,得到风味、口感、组织状态的权重分别为0.32、0.38、0.30,即权重集 $U=\{0.32, 0.38, 0.30\}$ 。

2.6.3 模糊矩阵 设咀嚼片感官因素综合评价的结果向量为Y,则

$$y_i = \sum_{i=1}^m U R_i \quad (1)$$

$$y_m = \sum y_m V_n \quad (2)$$

式(1)和式(2)中,U为感官因素向量,评价矩阵R由单因素评分获得,V为评语集。

2.7 评价人员的选择及评价标准

评价人员由15名食品专业人员组成,是从若干经验型感官评价人员中进一步筛选和训练而产

生的,互不干扰地对每个样品按其风味、口感、组织状态3个因素进行客观评价,最后将评价人员的评价结果收集起来,进行统计分析。评价标准见表2。

表2 氨糖软骨钙咀嚼片感官质量评分标准

Table 2 Score table of glucosamine chondroitin and calcium chewable tablets

等级	风味 (32%)	口感 (38%)	组织状态 (30%)
优	味甜、微咸, 奶香味浓郁	爽口、细腻	形态完整、表面光滑、 断面组织细腻紧密
良	较苦或较咸, 有奶香味	爽口,无粉粒感和 糊口感	形态完整、表面较光 滑、断面组织细腻紧 密
中	苦或咸,无奶 香味	稍有糊口感,无粉 粒感,稍显粗糙	形态完整、但表面不 光滑、断面组织基本 密实
差	很苦或很咸, 无奶香味	糊口,有粉粒感, 粗糙	形态不完整、有破裂 现象、表面粗糙

3 结果与分析

3.1 单因素实验结果与分析

3.1.1 甘露醇添加质量分数对咀嚼片感官评分的影响 咀嚼片的填充剂应选择甘露醇、山梨醇、蔗糖等水溶性辅料^[1]。但山梨醇和蔗糖有引湿性,甘露醇性质稳定,不易吸潮,且具有一定的甜味,在咀嚼过程中因其有吸热作用,使口腔有清凉舒适感,故选用甘露醇作为主要填充剂。

考察甘露醇相对于原料的添加质量分数分别为20%、25%、30%、35%、40%时对咀嚼片感官评分的影响,结果见图1。随着甘露醇添加质量分数的增加,咀嚼片感官评分先增加后趋于平衡。甘露醇添加质量分数在30%时,产品感官评分趋于平衡。

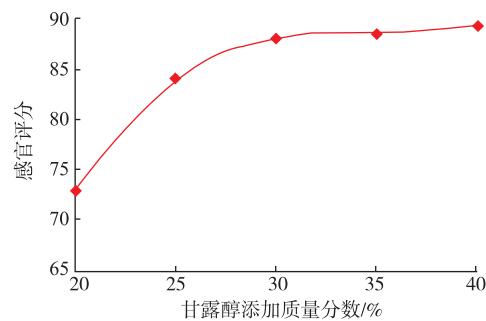


图1 甘露醇添加质量分数对感官评分的影响

Fig. 1 Effect of mannitol content on sensory evaluation score

3.1.2 木糖醇添加质量分数对咀嚼片感官评分的影响 木糖醇甜味足,热量低,有健齿功效,溶解时吸热,有清凉感,尤其适合糖尿病患者,故在配方中加入一定量的木糖醇,但易吸潮,添加量过多不利于产品成型。考察木糖醇相对于原料的添加质量分数分别为5%、10%、15%、20%、25%时对咀嚼片感官评分的影响,结果见图2。随着木糖醇添加质量分数的增加,咀嚼片感官评分先增加后降低。木糖醇添加质量分数在10%时,产品感官评分最高。

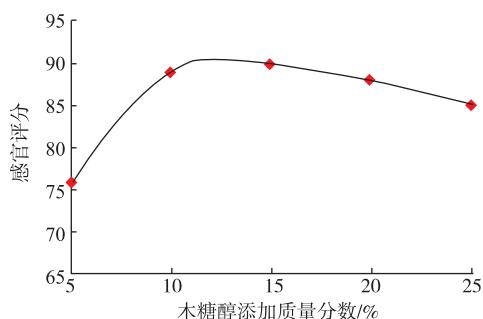


图2 木糖醇添加质量分数对感官评分的影响

Fig. 2 Effect of xylitol content on sensory evaluation score

3.1.3 乳糖添加质量分数对咀嚼片感官评分的影响 乳糖性质稳定,可促进钙的吸收,而且其成型性很好,故同时在配方中加入一定量的乳糖。考察乳糖相对于原料的添加质量分数分别为2%、4%、6%、8%、10%时对咀嚼片感官评分的影响,结果见图3。随着乳糖添加质量分数的增加,咀嚼片感官评分先增加后趋于平衡。乳糖添加质量分数为8%时,产品感官评分趋于平衡。

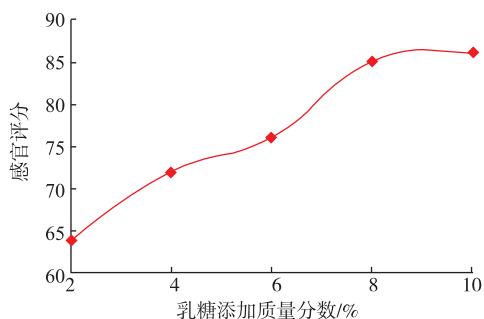


图3 乳糖添加质量分数对感官评分的影响

Fig. 3 Effect of lactose content on sensory evaluation score

3.1.4 奶粉添加质量分数对咀嚼片感官评分的影响 奶粉是咀嚼片常用的矫味剂之一,能增加其奶

香味,但添加量过多会粘牙。考察奶粉相对于原料的添加质量分数分别为5%、10%、15%、20%、25%时对咀嚼片感官评分的影响,结果见图4。随着奶粉添加质量分数的增加,咀嚼片感官评分先增加后降低。奶粉添加质量分数为15%时,产品感官评分最高。

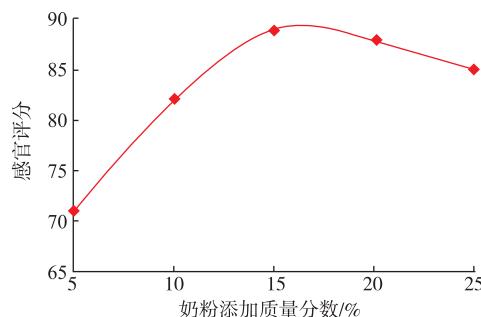


图4 奶粉添加质量分数对感官评分的影响

Fig. 4 Effect of milk powder content on sensory evaluation score

3.2 感官评分结果

氨糖软骨钙咀嚼片感官评分结果见表3。

将表3中各样品的质量因素各等级所得票数折算成比率,联合因素集中所有因素的

评价结果则得到各样品的模糊矩阵 R 。如编号为1的样品模糊矩阵为 R_1 :

$$R_1 = \begin{bmatrix} 0.40 & 0.53 & 0.07 & 0.00 \\ 0.53 & 0.47 & 0.00 & 0.00 \\ 0.87 & 0.07 & 0.07 & 0.00 \end{bmatrix}$$

将 R_1 带入公式(1)中,即 $y_1 = UR_1 = (0.59 \quad 0.37 \quad 0.04 \quad 0.00)$ 。同理计算 $y_2, y_3, \dots, y_{28}, y_{29}$, 代入公式(2)中,其中 $m=1, 2, \dots, 28, 29, n=1, 2, 3, 4$, 计算综合评分 Y , 即 $Y_1 = 0.59 \times 100 + 0.37 \times 80 + 0.04 \times 60 + 0.00 \times 40 = 90.99$, 其余类推,不再赘述。

3.3 Box-Behnken 实验设计结果及数据方差分析

Box-Behnken 实验设计及结果如表4所示。

对数据进行二元多次回归拟合,得到感官评分(Y)对甘露醇添加质量分数(A)、木糖醇添加质量分数(B)、乳糖添加质量分数(C)和奶粉添加质量分数(D)的二次多元回归模型方程为

$$Y = 91.15 + 2.86A + 2.91B - 2.57C + 1.88D - 0.82AB + 1.18AC - 2.76AD + 0.52BC - 1.83BD + 1.48CD - 14.42A^2 - 13.07B^2 - 5.67C^2 - 4.25D^2,$$

模型的 R^2 值为 0.9781, 说明通过二次回归得到 Y 模型与试验拟合较好。响应面二次回归方程方差分析结果见表5,结果显示回归整体模型达到极显著水平($P<0.0001$),失拟项不

表3 氨糖软骨钙咀嚼片感官评分结果

Table 3 Sensory evaluation results of glucosamine chondroitin and calcium chewable tablets

样品号	风味				口感				组织状态			
	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄
1	6	8	1	0	8	7	0	0	13	1	1	0
2	1	13	0	1	7	8	0	0	7	6	1	1
3	1	13	1	0	0	9	5	1	0	1	11	3
4	5	10	0	0	1	1	9	4	0	1	4	10
5	3	1	0	11	1	2	12	0	0	5	0	10
6	4	9	2	0	1	10	4	0	0	3	9	3
7	3	11	0	1	10	5	0	0	10	5	0	0
8	3	11	1	0	2	9	4	0	1	6	7	1
9	6	8	1	0	8	7	0	0	13	2	0	0
10	2	1	12	0	1	13	1	0	0	13	2	0
11	2	1	12	0	0	14	1	0	0	13	2	0
12	5	10	0	0	1	1	10	3	0	1	4	10
13	12	0	0	3	4	9	1	1	3	10	1	1
14	7	8	0	0	3	0	8	4	0	0	5	10
15	3	10	2	0	2	9	4	0	1	6	7	1
16	1	1	9	4	1	12	1	1	0	13	2	0
17	8	1	2	4	3	10	1	1	2	9	1	3
18	1	13	0	1	7	7	1	0	7	6	1	1
19	2	2	11	0	1	13	1	0	0	13	2	0
20	2	13	0	0	0	0	11	4	0	0	5	10
21	6	7	2	0	10	5	0	0	12	3	0	0
22	4	11	0	0	2	1	8	4	0	0	5	10
23	2	0	10	3	1	12	2	0	0	14	1	0
24	0	14	1	0	0	9	5	1	0	1	11	3
25	1	0	10	4	1	11	3	0	0	13	1	1
26	2	0	10	3	1	13	1	0	0	13	2	0
27	8	1	2	4	2	11	1	1	2	9	1	3
28	7	1	3	4	1	11	2	1	2	9	1	3
29	11	3	0	1	10	4	0	1	12	2	1	0

表4 响应面实验设计与结果

Table 4 Experimental design and results of response surface

试验号	A	B	C	D	感官评分
1	0	0	0	0	90.99
2	0	0	-1	1	84.72
3	0	-1	0	-1	69.65
4	1	-1	0	0	64.43
5	-1	-1	0	0	58.32
6	0	1	1	0	73.33
7	0	0	0	0	89.49
8	0	1	0	-1	76.64
9	0	0	0	0	91.39

续表 4

试验号	A	B	C	D	感官评分
10	1	0	-1	0	74.93
11	0	1	0	1	74.43
12	-1	0	1	0	64.93
13	0	0	1	1	83.07
14	-1	1	0	0	66.40
15	1	0	0	1	76.21
16	1	0	1	0	71.36
17	0	1	-1	0	77.15
18	0	0	-1	-1	84.21
19	1	0	0	-1	75.36
20	-1	0	0	-1	61.23
21	0	0	0	0	91.57
22	0	-1	1	0	64.61
23	-1	0	0	1	73.12
24	1	1	0	0	69.23
25	0	-1	-1	0	70.53
26	-1	0	-1	0	73.23
27	0	0	1	-1	76.64
28	0	-1	0	1	74.77
29	0	0	0	0	92.29

显著($P>0.05$),因此模型成立。由表 5 可知, A 、 B 、 C 、 D 、 A^2 、 B^2 、 C^2 、 D^2 达到极显著水平 ($P<0.01$), AD 达到显著水平($P<0.05$),同时由 F 值大小可以推断,在所选择的试验范围内,4 个因素的影响排序为 $B>A>$

$C>D$ 。

3.4 响应曲面分析及模型验证

根据拟合模型绘制不同因素的三维曲线图(图 5—图 10),根据表 5 可知,甘露醇和奶粉 2 因素之

表 5 回归模型的显著性检验及方差分析

Table 5 Significant test and variance analysis of quadratic polynomial model

差异来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	2 463.71	14	175.98	44.63	<0.000 1
A	97.98	1	97.98	24.85	0.000 2
B	101.33	1	101.33	25.69	0.000 2
C	79.21	1	79.21	20.09	0.000 5
D	42.53	1	42.53	10.78	0.005 4
AB	2.69	1	2.69	0.68	0.422 7
AC	5.59	1	5.59	1.42	0.253 5
AD	30.47	1	30.47	7.73	0.014 8
BC	1.10	1	1.10	0.28	0.605 3
BD	13.43	1	13.43	3.41	0.086 2
CD	8.76	1	8.76	2.22	0.158 3
A^2	1 348.17	1	1 348.17	341.88	<0.000 1
B^2	1 108.77	1	1 108.77	281.17	<0.000 1
C^2	208.66	1	208.66	52.91	<0.000 1
D^2	117.40	1	117.40	29.77	<0.000 1
残差	55.21	14	3.94		
失拟项	50.89	10	5.09	4.72	0.074 1
纯误差	4.31	4	1.08		
总差	2 518.91	28			

间的交互作用为一般显著,其余均不显著。通过软件分析得到咀嚼片4种辅料最佳添加质量分数:甘露醇30.37%,木糖醇10.47%,乳糖7.61%,奶粉15.71%,即最佳配方中各原辅料质量比为原料:甘露醇:木糖醇:乳糖:奶粉=100:30.37:10.47:7.61:15.71,在此条件下预测感官评分为91.78。

为验证回归模型的有效性,采用优化后的配方进行5次验证实验,并结合生产实际修订为甘露醇添加质量分数30%,木糖醇质量分数10%,乳糖质量分数8%,奶粉质量分数16%,即配方中各原辅料质量比为原料:甘露醇:木糖醇:乳糖:奶粉=100:30:10:8:16,制成的咀嚼片表面光滑,色泽均匀,入口细腻,味甜,后味微咸,具有浓郁奶香味,咀嚼片感官评分为(92.29±0.30),与预测值非常接近,说明该模型合理有效,具有一定的实际指导意义。

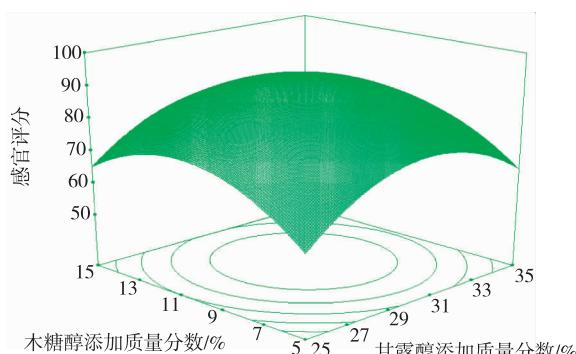


图5 甘露醇和木糖醇对感官评分影响的响应曲面

Fig. 5 Response surface plot of the effects of mannitol and xylitol on the sensory score

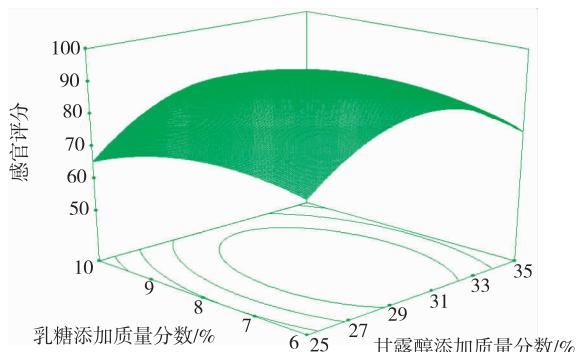


图6 甘露醇和乳糖对感官评分影响的响应曲面

Fig. 6 Response surface plot of the effects of mannitol and lactose on the sensory score

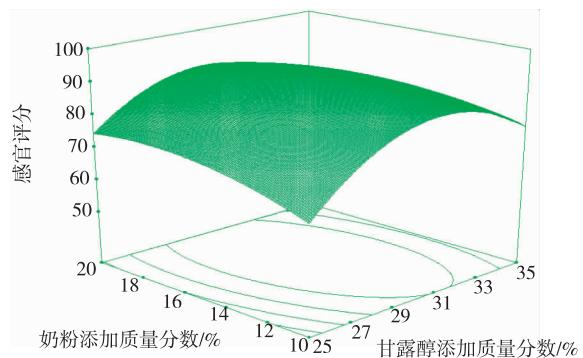


图7 甘露醇和奶粉对感官评分影响的响应曲面

Fig. 7 Response surface plot of the effects of mannitol and milk powder on the sensory score

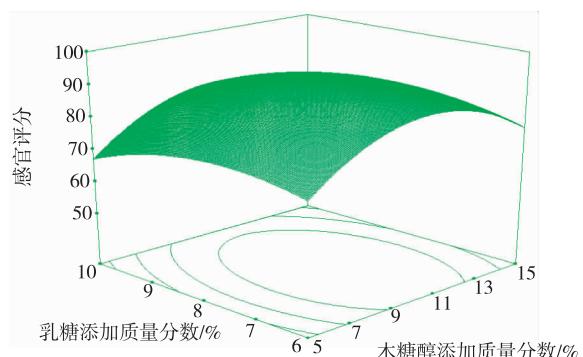


图8 木糖醇和乳糖对感官评分影响的响应曲面

Fig. 8 Response surface plot of the effects of xylitol and lactose on the sensory score

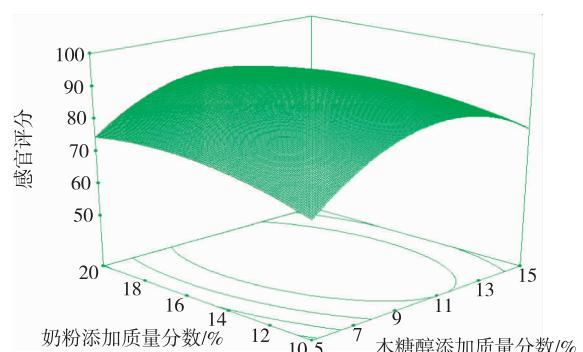


图9 木糖醇和奶粉对感官评分影响的响应曲面

Fig. 9 Response surface plot of the effects of xylitol and milk powder on the sensory score

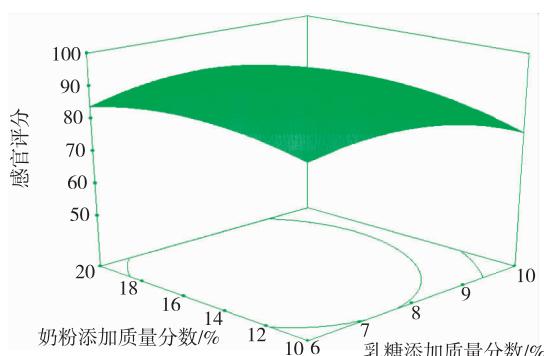


图 10 乳糖和奶粉对感官评分影响的响应曲面

Fig. 10 Response surface plot of the effects of lactose and milk powder on the sensory score

4 结语

采用单因素试验对填充剂和矫味剂作初步筛选,将模糊数学感官评价和响应面分析法应用于咀嚼片的研制中。通过模型分析和实验修正后得到咀嚼片的最佳配方中各原辅料质量比为原料:甘露醇:木糖醇:乳糖:奶粉=100:30:10:8:16,以体积分数 90% 乙醇为润湿剂,质量分数 1% 硬脂酸镁为润滑剂,制成的咀嚼片表面光滑,色泽均匀,入口细腻,味甜,后味微咸,具有浓郁奶香味。验证试验感官评分实测值与预测值非常接近,说明优选的咀嚼片配方工艺科学、可靠。动物功能学实验表明,氨糖软骨钙咀嚼片具有增加骨密度的作用(拟另文发表),是一种方便、安全有效的增加骨密度保健品。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015.
- [2] ZHAO Hongxia, ZHANG Jianmei, YUAN Ji, et al. Preparation of sangye chewable tablets [J]. *Tianjin Pharmacy*, 2006, 18(3): 22-23. (in Chinese)
- [3] XIE Yinghua, ZHENG Yaru, LIU Cui, et al. Study on forming prescription of Kanggan chewable tablets and its productive technology[J]. *Journal of Hebei University of Science and Technology*, 2009, 30(1):41-44. (in Chinese)
- [4] LIU Xiaoru, MENG Xianjun, XU Heming, et al. Preparation of blueberry and medlar chewable tablets[J]. *Health Food Industry Technology*, 2011, 32(5):225-227. (in Chinese)
- [5] NONG Yiqing, XU Menghan, LIU Yuanhuan, et al. Formulation optimizing of health food lanshen lipid-lowering chewing tablet by D-optimal mixture design[J]. *Journal of Food Science and Biotechnology*, 2015, 34(3):316-323. (in Chinese)
- [6] QIU Xinjian, DAI Long, HE Wenyan, et al. Development of chewable tablets of Chinese traditional medicine [J]. *Qilu Pharmaceutical Affairs*, 2006, 25(11):679-680. (in Chinese)
- [7] GU Weigang, PENG Yan, ZHANG Jinjie, et al. Application of fuzzy mathematic evaluation in the optimization of stewed pork processing[J]. *Journal of Zhejiang University*, 2011, 37(5):573-577. (in Chinese)
- [8] 杨伦标,高英仪. 模糊数学原理及应用[M]. 广州:华南理工大学出版社,1995:59-90.
- [9] LU Xin, SUN Qiang, AI Zhilu, et al. Optimization of fuzzy evaluation and mixture design in the formula of You Cha made of sesame and peanut[J]. *Health Food Industry Technology*, 2012, 33(6):258-262. (in Chinese)
- [10] HU Hongmin, ZHANG Min, LI Xin, et al. Application of fuzzy evaluation combined with response surface test in the formulation optimization of black garlic gelatinous candy[J]. *Health Food Industry Technology*, 2015, 36(5):258-262. (in Chinese)
- [11] WANG Dejing, LI Lei. Study on optimization of buckwheat maca biscuit by using response surface analysis [J]. *Food Research And Development*, 2013, 34 (11):25-29. (in Chinese)
- [12] XU Mudan, YANG Wen. Optimization of formula of composite Jujube powder by response surface methodology [J]. *Food Science And Technology*, 2012, 37(2):98-101. (in Chinese)
- [13] DU Gang, ZENG Cheng, YU Peng, et al. Optimizing formula of buccal tablets of emblica by response surface methodology[J]. *Food And Machinery*, 2011, 27(1):140-142. (in Chinese)
- [14] RONG Zhenxing, WU Wenlong, YANG Zhijuan. Optimization of response surface methodology of tilapia cake [J]. *Farm Products Processing*, 2015(2):32-36. (in Chinese)
- [15] ZHU Danshi, LIANG Jieyu, LI Hui, et al. Optimization of taste on sugar-free healthy drink of burdock root by response surface methodology[J]. *Health Food Industry Technology*, 2013, 34(21):231-235. (in Chinese)
- [16] YANG Ying, SUN Wenwu, ZHOU Chen, et al. Optimization of water -soluble polysaccharides extraction from rhizome of Polygonatum odoratum using response surface methodology and its antioxidant activities in vitro [J]. *Journal of Food Science and Biotechnology*, 2013, 32(3):298-306, (in Chinese)
- [17] 徐树来,王永华. 食品感官分析与实验[M]. 北京:化学工业出版社,2010, 102-103.