D-最优混料设计优化保健食品蓝参降脂咀嚼片处方工艺

农毅清[1]，许梦寒[2]，刘源焕[3]，蒋 林[*3]

（1. 南宁食品药品检验所，广西 南宁 530001；2. 广西中医药大学 研究生院，广西 南宁 530001；3. 广西中医药大学制药厂，广西 南宁 530023）

摘要：为了优化蓝参降脂咀嚼片的处方工艺，采用单因素实验对矫味剂、粘合剂、润滑剂及片剂硬度进行筛选；采用 Design-Expert 软件中的 D-最优混料设计，以气味、口味、口感、外观、可嚼性和可接受程度 6 个指标，对处方中 6 种成分的不同组合对咀嚼片感官品质的影响进行评价，确定最优处方。最终确定的处方工艺为：浸膏质量分数 32.000%，甘露醇质量分数 35.000%，乳糖质量分数 26.000%，罗汉果甜苷质量分数 3.000%，薄荷脑质量分数 0.600%，桔子香精质量分数 0.400%，以体积分数 75% 乙醇为粘合剂，质量分数 2% 滑石粉、质量分数 1% 硬脂酸镁为润滑剂，压片硬度 60 N。制成的蓝参降脂咀嚼片表面光滑，色泽均匀，口感良好，硬度适中。表明采用本方法优化得到的处方工艺稳定可靠。

关键词：混料设计；蓝参降脂咀嚼片；处方工艺

中图分类号：R 281.5　**文献标志码**：A　**文章编号**：1673—1689(2015)03—0316—08

Formulation Optimizing of Health Food Lanshen Lipid-Lowering Chewing Tablet by D-Optimal Mixture Design

NONG Yiqing[1]，*XU Menghan*[2]，*LIU Yuanhuan*[3]，*JIANG Lin*[*3]

（1. Nanning Institute for Food and Drug Control，Nanning 530001，China；2. Graduate School，Guangxi Traditional Chinese Medical University，Nanning 530001，China；3. Pharmaceutical Factory of Guangxi Traditional Chinese Medical University，Nanning 530023，China）

Abstract：The aim of this study is to optimize the prescription crafts of lanshen Lipid-lowering chewable tablet. Using the single factor experiment to filter the flavoring agents，binders，lubricants and tablet hardness；The effects of different mixtures of five components in lanshen lipid-lowering chewable tablet on smelling，tasting，texture，appearance，chewing and acceptability six indicators of the chewing tablet were studied using mixture design by the design-expert to determine the optimal formula. The results suggested that the optimal Formulation of lanshen Lipid-lowering chewable tablet is extract 32.000% ，35.000% mannitol，lactose 26.000% ，3.000% Mogrosides，menthol 0.600%，0.400% orange flavor，with 75% ethanol as a binder，2% talc，magnesium stearate 1% as a

收稿日期：2014-04-13

基金项目：南宁市科研与技术开发计划项目(201102086C)。

作者简介：农毅清(1968—)，女，广西扶绥人，理学硕士，副主任药师，主要从事中药新药剂保健品的研发。E-mail：805046525@qq.com

* **通信作者**：蒋 林(1965—)，男，广西荔浦人，教授，主要从事药品食品开发研究。E-mail：1009100482@qq.com

lubricant，tablet hardness of 60 N. Conclusion：The manufactured lanshen Lipid-lowering chewable tablet has a smooth surface，uniform color，taste good，moderate hardness，indicating that the formulation and process technology which is optimized by this method is stable and reliable.
Keyword：mixture design，lanshen Lipid-lowering chewable tablet，prescription crafts

蓝参降脂方是具有健脾祛湿、祛痰化浊、散瘀降脂之功的多年临床验方，方由沙棘、决明子、绞股蓝、葛根、火麻仁、荷叶等6味药食两用的广西特色药材组成，对于高脂血症、肥胖症等症有显著疗效。前期动物实验表明，蓝参降脂方能显著降低小鼠总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇，升高高密度脂蛋白胆固醇，并能显著降低动脉粥样硬化指数及肝脏指数[1]。咀嚼片是近年来发展起来的一种速效制剂，由于口感良好、生物利用度高、携带方便等优势，日渐受到人们的关注[2]，越来越多的保健食品开发成咀嚼片[3-9]。因此，将蓝参降脂方开发成咀嚼片，具有良好的市场前景。D-最优混料设计是一种将D-最优化设计应用于混料试验中的设计方法，主要是研究各实验因子的不同比率对反应变量的关系，与混料的总量无关。该方法具有试验次数少、信息量充分、参数预测精度高、多目标同步优化的特点[10-13]。该方法广泛应用于冶金、化工、复合肥、农药、药物和食品工业等方面的处方工艺设计[14-21]，并取得了良好的效果。作者前期已完成蓝参降脂咀嚼片提取工艺优化研究[22-23]。为优化蓝参降脂咀嚼片制剂成型处方，采用混料(mixture)设计中的D-Optional方法，以九点标度法[24]感官分值评定，通过Design-Expert软件分析，选择最优的处方工艺，为蓝参降脂咀嚼片成型工艺提供了科学依据。

1 材料与方法

通达YK-160型摇摆制粒机、跃进101-1型电热恒温鼓风干燥箱、TDP-5型单冲压片机、JMR-Y6D片剂四用测定仪、赛多利斯BT-125D电子分析天平，作者所在研究室购置。蓝参降脂浸膏(以下简称浸膏)，自制；乳糖、甘露醇、罗汉果甜苷、薄荷脑、桔子香精、滑石粉、硬脂酸镁等，均为市售食品添加剂；乙醇为国产食品级。

2 试验方法

2.1 单因素筛选

2.1.1 矫味剂筛选 咀嚼片需要在口中嚼碎后咽下，因此口味的好坏至关重要。蓝参降脂浸膏味苦清香而微酸，故确定其口味以甜为主，略带酸味，有凉爽感。采用木糖醇、乳糖、甜菊素、甘露醇、乳糖、罗汉果甜苷分别进行了配伍试验。结果表明：甘露醇、乳糖、罗汉果甜苷不同比率配伍，可以调出愉悦绵延的甜味。为了增加凉爽的口感，加入适量薄荷脑；为了增加清香的气味，加入适量桔子香精。取10 g浸膏粉分别与一定量的甘露醇、乳糖、罗汉果甜苷、薄荷脑及桔子香精混合后进行筛选，经10位品尝员品鉴，以爽口度和甜度为主要指标选择出最好的矫味剂添加量。结果每10 g浸膏粉加入乳糖8 g、罗汉果甜苷1 g、甘露醇10 g、薄荷脑0.2 g、桔子香精0.1 g口感较适宜，初步确定为混料设计的实验处方。

2.1.2 粘合剂筛选 分别采用不同体积分数的乙醇溶液为粘合剂，以产品的外观、硬度、脆碎度、生产成本为指标，进行综合评价，结果以体积分数75%乙醇为粘合剂效果较好。

2.1.3 润滑剂筛选 分别采用不同比率的硬脂酸镁与滑石粉为润滑剂[25]，以颗粒的休止角、压缩度为指标，进行综合评价，结果以质量分数2%滑石粉、质量分数1%硬脂酸镁为润滑剂效果较好。

2.1.4 片剂硬度的选择 咀嚼片的硬度很重要。硬度太大时，不易嚼碎；硬度太小时，会造成贮存及携带时易碎。经实验确定，片剂的硬度在60 N左右较为适合。

2.2 工艺流程

浸膏粉、甘露醇、罗汉果甜苷、乳糖、薄荷脑、桔子香精→研磨→过筛→混合→制软材→制粒→干燥→压片→包装。

2.3 评价方法

采用九点标度法[24]，请10位品尝员分别对每一项目进行评分，指标体系及标度见表1。

在评分过程中发现，人们对气味、可嚼性和外观的变化反响不明显，而咀嚼片的口味、口感对可接受程度影响比较大，故在加权评分中以口味、口感和可接受程度为主（权重系数分别为0.3、0.2、

表 1 感官评价指标体系

Table 1 Inedexes of sensory evaluation and their scores

项目	分值								
气味	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	无			适中			浓		
口味	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	苦或很甜			较甜或较苦			酸甜可口		
口感	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	有颗粒感			一般			细腻		
可嚼性	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	差			一般			好		
外观	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	麻面			一般			光洁、圆整		
可接受程度	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	厌恶			既不厌恶也不喜欢			喜欢		

0.2),气味、可嚼性和外观为辅(权重系数为 0.1),按公式(1)对感官指标进行加权综合评分。综合评分简易公式[26]:

$$d_{ij}=\frac{b_1a_{ij}}{s_1}+\frac{b_2b_{ij}}{s_2}+\frac{b_3c_{ij}}{s_3} \quad (1)$$

式(1)中:a_{ij}、b_{ij}、c_{ij} 为第 i 项的第 j 个指标;s_1、s_2、s_3 为样本标准差;b_1、b_2、b_3 为权重系数。

2.4 实验设计

在采用 D-最优混料设计优化处方工艺前,各因素需要有一个较优范围,以便于保证优化设计的精确性。本课题研究前期通过单因素试验,初步确定 D-最优混料设计的实验处方为:10 g 浸膏粉中加入乳糖 8 g、罗汉果甜苷 1 g、甘露醇 10 g、薄荷脑 0.2 g、桔子香精 0.1 g。在之前探索性试验的基础上,通过外观、口感、风味、气味等指标的评价,参考试验处方,选取各影响因素的适宜条件范围作为设计范围,结果见表 2。

表 2 影响因素与水平

Table 2 Factors and levels

因素	物料	质量分数/%	
		最低值	最高值
A	浸膏	30.000	34.000
B	甘露醇	33.000	37.000
C	乳糖	24.000	28.000
D	罗汉果甜苷	2.500	3.500
E	薄荷脑	0.400	0.800
F	桔子香精	0.300	0.500
A+*B*+*C*+*D*+*E*+*F*=97.000			

3 结果与分析

3.1 模型拟合

利用 Design-expert 8.0 软件设计出混料设计各试验方案(见表 3)。根据方案表进行试验,感官评定结果及其预测值亦见表 3。

表 3 混料设计及感官分值的实测值和预测值

Table 3 Mixture design matrix with experimental and predicted scores of sensory evaluation

编号	质量分数/%						感官分值	
	A 浸膏	*B* 甘露醇	*C* 乳糖	*D* 罗汉果甜苷	*E* 薄荷脑	*F* 桔子香精	实际值	预测值
1	30.733	37.000	25.467	2.500	0.800	0.500	7.200	7.170
2	31.600	33.000	28.000	3.500	0.400	0.500	7.800	7.740
3	30.000	37.000	26.600	2.500	0.600	0.300	6.300	6.510
4	30.000	34.867	28.000	2.833	0.800	0.500	6.700	6.730
5	30.000	37.000	25.467	3.500	0.667	0.367	7.200	7.020
6	34.000	33.000	26.800	2.500	0.400	0.300	7.300	7.250
7	31.533	33.800	28.000	2.500	0.800	0.367	7.800	7.860

续表 3

编号	质量分数/%						感官分值	
	A 浸膏	*B* 甘露醇	*C* 乳糖	*D* 罗汉果甜苷	*E* 薄荷脑	*F* 桔子香精	实际值	预测值
8	32.000	35.000	26.000	3.000	0.600	0.400	8.800	8.730
9	32.800	33.000	27.400	2.500	0.800	0.500	8.200	8.080
10	30.000	37.000	26.600	2.500	0.600	0.300	6.700	6.510
11	30.000	36.467	26.600	2.833	0.800	0.300	7.700	7.660
12	31.933	36.267	24.600	3.500	0.400	0.300	8.500	8.580
13	34.000	33.000	26.000	2.833	0.667	0.500	7.200	7.240
14	30.867	35.200	27.533	2.500	0.400	0.500	8.700	8.720
15	32.067	33.000	28.000	3.167	0.400	0.367	8.800	8.770
16	31.933	37.000	24.000	3.167	0.400	0.500	8.200	8.180
17	32.000	35.000	26.000	3.000	0.600	0.400	9.000	8.730
18	31.067	33.467	28.000	3.500	0.667	0.300	5.800	5.770
19	34.000	34.133	24.600	3.500	0.400	0.367	7.000	6.960
20	33.067	34.733	24.400	3.500	0.800	0.500	7.700	7.660
21	33.133	36.600	24.000	2.500	0.400	0.367	7.800	7.780
22	34.000	35.200	24.000	2.833	0.667	0.300	6.700	6.670
23	30.000	35.467	27.267	3.500	0.400	0.367	8.000	7.980
24	31.300	34.300	27.000	3.250	0.700	0.450	7.700	7.840
25	33.000	34.000	26.400	2.750	0.500	0.350	8.300	8.440
26	32.550	35.550	25.000	2.750	0.700	0.450	8.300	8.530
27	32.067	33.000	28.000	3.167	0.400	0.367	8.700	8.770
28	32.000	35.000	26.000	3.000	0.600	0.400	8.800	8.730
29	30.000	37.000	25.467	3.500	0.667	0.367	6.800	7.020
30	32.800	33.000	26.800	3.500	0.400	0.500	7.800	7.870
31	34.000	33.000	25.900	3.000	0.800	0.300	6.500	6.530

利用上述软件,对响应值感官分值的实验值进行二次多项回归拟合。根据拟合结果,二项式拟合具有统计学意义(P<0.0001),线性模型与三项式模型都无统计学意义,因此选择二项式模型对结果进行拟合。优化后的回归模型方程如下:

$$Y=-1\ 460.405\ 26A-798.936\ 24B-875.992\ 27C-23\ 066.673\ 69D+1.813\ 77E+5E-3.638\ 04E+5F+3\ 673.231\ 93AB+3\ 739.186\ 23AC+25\ 513.591\ 71AD-1.793\ 93E+5AE+3.799\ 83E+5AF+1\ 890.810\ 08BC+27\ 465.930\ 43BD-1.804\ 37E+5BE+3.562\ 99E+5BF+23\ 283.134\ 38CD-1.898\ 68E+5CE+3702\ 14E+5CF-1.611\ 89E+5DE+3.782\ 77E+5DF+1.801\ 32E+5EF \quad (2)$$

如图 1 所示。

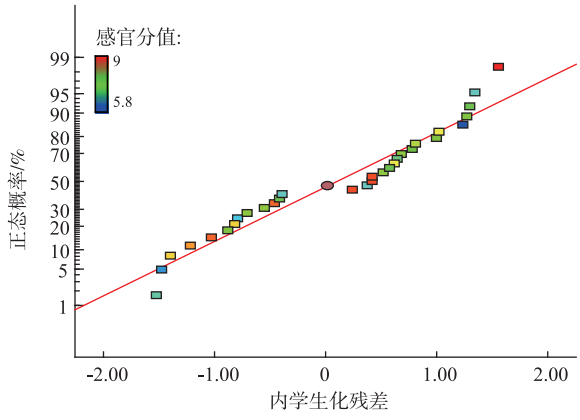


图 1 残差的正态图

Fig. 1 Normal Plot of Residuals

通过对模型方程的方差分析(见表 4),发现二次模型达到 P<0.000 1 的显著水平,判定系数 R^2=

0.981 6,说明变量 Y 的变异中有 98.16% 是由变量 A、B、C、D、E、F 引起，只有 1.84%不能用该模型解释。校正后的判定系数 R^2_{Adj}=0.944 8,表明模型方程很好地拟合了指标与处方工艺的比率关系。

表 4　感官分值的二次多项回归模型方差分析

Table 4　ANOVA for fitted quadratic polynomial model of sensory evaluation score

变异源	自由度	平方和	均方	F 值	p 值
模型	20	21.12	1.06	26.67	<0.000 1
误差项	10	0.40	0.04		
总和	30	21.51			
R^2=0.981 6		R^2_{Adj}=0.944 8			

3.2　咀嚼片处方工艺优化

作者所研究的处方工艺中共有 6 种成分,通过 Design-Expert 软件绘制的曲线图、等高线图和 3D 曲面图可以直观地看到各因素的比率变化对感官分值的影响。由前期预试验可知,当甘露醇(B)和乳糖(C)的比率变化时,对感官分值的影响较大;从软件对二次混合模型的方差分析中也可以看到,BC 两个因素的 P<0.001，具有极显著差异，故甘露醇(B)和乳糖(C)为重要影响因素。图 2 为各影响因素对感官分值影响的曲线图,图 3 是根据拟合后的二次混合模型方程绘制的甘露醇(B)和乳糖(C)两个影响因素对感官分值影响的等高线和 3D 曲面。

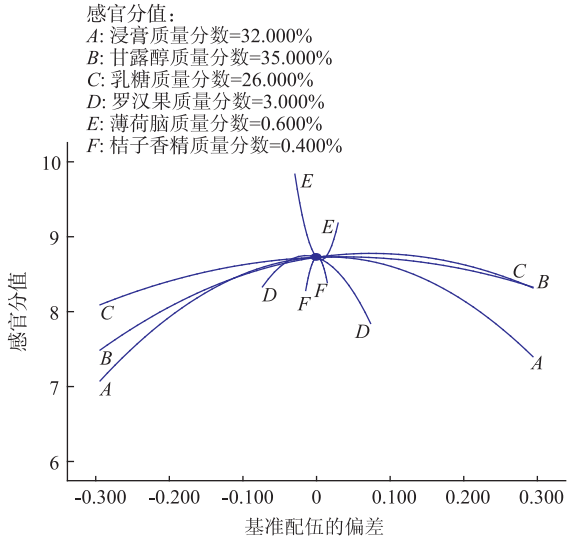


图 2　各因素对感官分值影响的曲线图

Fig. 2　Graph of effect of various factors on the sensory score

从图 2 和图 3(c)可以看出,薄荷脑的比率变化对感官分值的影响趋势呈马鞍型,可能由于薄荷脑虽然具有清凉爽口的气味和口感而味道稍苦,添加比率过小导致口感和气味不足,但是添加比率过大其苦味又会对口味造成影响,故只有当两者得到平衡的时候感官分值才最高。

从图 2 和图 3(a)(b)(d)可以看出,浸膏、乳糖、甘露醇、罗汉果甜苷和桔子香精对咀嚼片感官分值的影响趋势为具有最高点的抛物线形和上升的圆滑曲面,其中等高线图均呈椭圆形,说明各因素之间具有不同程度的交互作用,同时也可以看出产品的感官分值有极大值。

利用软件根据拟合后的二次混合模型方程,当取其中 3 个因素为变量时,其他 3 个因素则固定默认为中间值,绘制出甘露醇(B)和乳糖(C)两个影响因素对感官分值影响的等高线和 3D 曲面。

从图 3 (a) 优选出 3 个变量因素的范围: A 31.663%~32.211%; B 34.877%~35.625%; C 25.433%~26.117%。

从图 3 (b) 优选出 3 个变量因素的范围: B 34.724%~35.660%; C 25.426%~26.420%; D 2.747%~3.040%。

从图 3 (c) 优选出 3 个变量因素的范围: B 34.783%~35.099%; C 25.776%~26.184%; E 0.569%~0.698%。

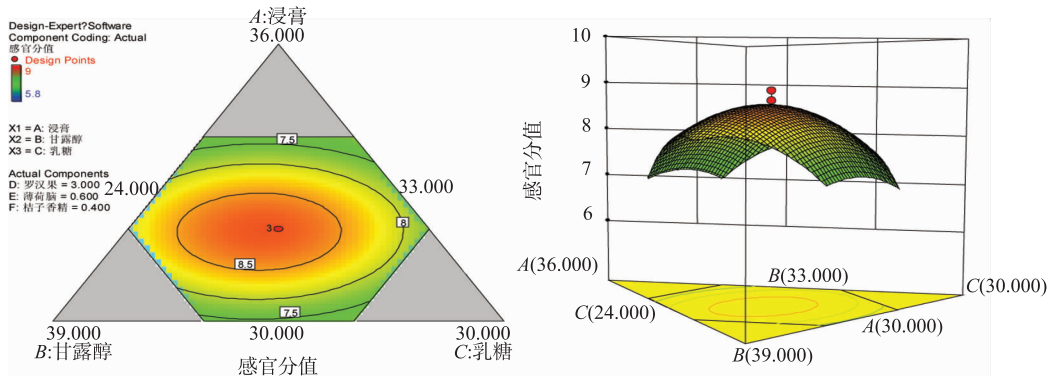
从图 3 (d) 优选出 3 个变量因素的范围: B 34.908%~35.554%; C 25.556%~26.058%; F 0.350%~0.446%。

根据以上筛选范围并结合实际,最后确定最优处方工艺为:浸膏质量分数(A)32.000%,甘露醇质量分数(B)35.000%,乳糖质量分数(C)26.000%,罗汉果甜苷质量分数(D)3.000%,薄荷脑质量分数(E)0.600%,桔子香精质量分数(F)0.400%。

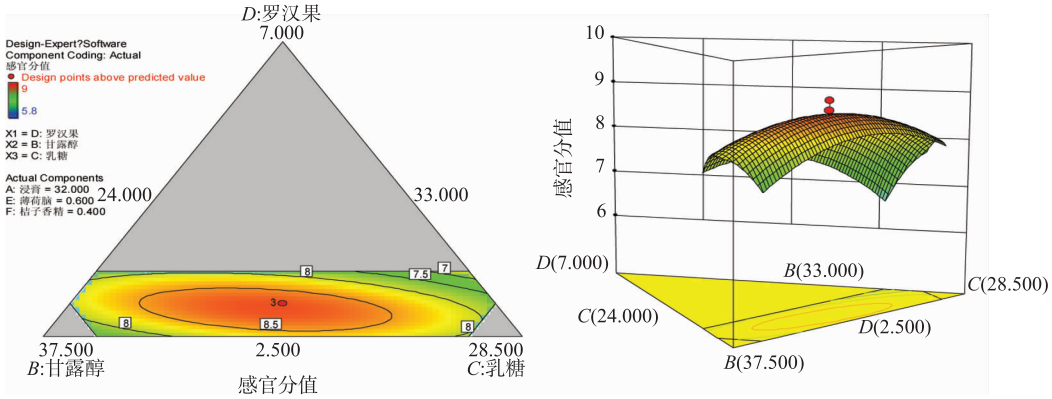
3.3　验证试验

按优化处方工艺重复试验 5 次,制成的蓝参降脂咀嚼片呈黄棕褐色,表面光滑,色泽均匀一致,具有薄荷香味,入口细腻,酸甜爽口,硬度适中。

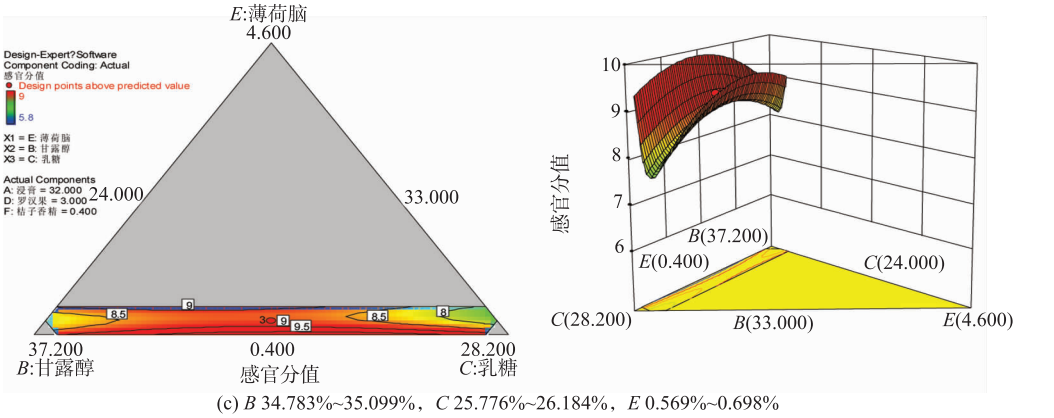
对试验样品进行评分，结果分别为 8.5 分、9.0 分、8.8 分、8.8 分、8.7 分。与验证结果相比较,预测值(8.730 分)与实测值的偏差(文字表达式:偏差=(预测值-实测值)/预测值) 分别为 0.026 分、-0.031 分、-0.012 分、-0.012 分、0.007 分，平均偏差为 -0.004 分,表明运用本方法优化得到的处方工艺稳定、可靠。



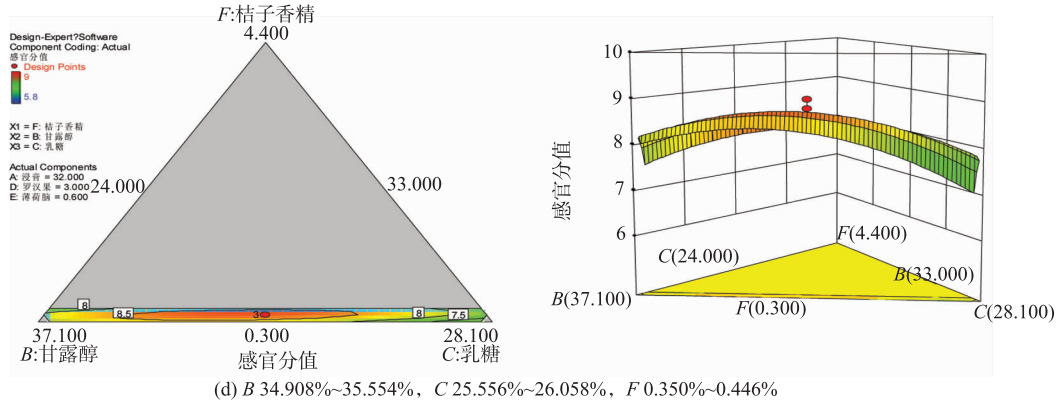
(a) *A* 31.663%~32.211%，*B* 34.877%~35.625%，*C* 25.433%~26.117%



(b) *B* 34.724%~35.660%，*C* 25.426%~26.420%，*D* 2.747%~3.040%



(c) *B* 34.783%~35.099%，*C* 25.776%~26.184%，*E* 0.569%~0.698%



(d) *B* 34.908%~35.554%，*C* 25.556%~26.058%，*F* 0.350%~0.446%

图 3　浸膏、乳糖、罗汉果甜苷、甘露醇、薄荷脑和桔子香精的等高线和 3D 曲面

Fig. 3　Contour graphs and 3D graphs of extract, lactose, mogrosides, mannitol, menthol and orange flavor

4 讨 论

罗汉果甜苷是从药食同源的罗汉果中提取精制而来,为近年来新兴的高甜度甜味剂,甜味绵延愉悦,且热量低,而且本身对人体就有一定的保健作用[27],适宜作为保健食品的甜味添加剂。甘露醇具有良好的稳定性,无吸湿性,溶解在口中可吸热,有凉爽感,可改善口内不适感[28]。薄荷脑具有加强凉爽的作用。由于蓝参降脂浸膏味苦微酸而气味清香,通过单因素试验,选择罗汉果甜苷、乳糖、甘露醇、薄荷脑及桔子香精作为矫味剂,并分别优选各辅料的较优范围,为 D-最优混料设计提供参考。

研究中所需优化的处方工艺因素较多,若仅仅采用单因素试验和正交试验,都不能在同一时间段进行全面、立体地筛选。而混料设计常应用于食品、化工、复合肥、农药等产品的处方工艺实验中,可通过较少的实验次数,利用回归分析,得出处方工艺与性能之间的定量关系,从而起到事半功倍的效果。

5 结 语

采用单因素试验对矫味剂、粘合剂、润滑剂和片剂硬度作初步筛选,结合混料设计试验方案,以咀嚼片感官评分为指标,通过各指标回归模型的建立和各组分间交互作用的分析,最后结合软件的优化功能和生产实际,得出最佳处方工艺:浸膏质量分数 32.000%、甘露醇质量分数 35.000%、乳糖质量分数 26.000%、罗汉果甜苷质量分数 3.000%、薄荷脑质量分数 0.600%、桔子香精质量分数 0.400%,以体积分数 75%乙醇为粘合剂,质量分数 2%滑石粉、质量分数 1%硬脂酸镁为润滑剂,压片硬度 60 N。验证试验感官评分实测值与预测值的平均偏差为 0.91 分,相差不大,说明优选的蓝参降脂咀嚼片处方工艺科学、可靠。

参考文献:

[1] 罗宇东,蒋林,许梦寒,等. 蓝参降脂方对高脂模型小鼠血脂水平的影响[J]. 中国当代医药,2013,18:4-5.
LUO Yudong,JIANG Lin,XU Menghan,et al. Effects of Lanshen Jiangzhifang on blood lipid in hyperlipidemic mice[J]. **Chinese Contemporary Medicine**,2013,18:4-5.(in Chinese)

[2] 邱新建,代龙,贺文彦,等. 中药咀嚼片研究进展[J]. 齐鲁药事,2006(11):679-680.
QIU Xinjian,DAI Long,HE Wenyan,et al. Development of chewable tablets of Chinese traditional medicine [J]. **Qilu Pharmaceutical Affairs**,2006(11):679-680.(in Chinese)

[3] 郭志芳,韩文凤,林晓丽. 醒酒类咀嚼片的制备工艺研究[J]. 食品与发酵科技,2013(5):6-8,21.
GUO Zhifang,HAN Wenfeng,LIN Xiaoli. Preparation technology of sobering-up chew tablets [J]. **Food and Fermentation Technology**,2013(5):6-8,21.(in Chinese)

[4] 陈玲,余昆,李勇,等. 枸杞红枣营养咀嚼片的研制[J]. 食品工业,2013(2):110-112.
CHEN Ling,YU Kun,LI Yong,et al. Nutrition wolfberry red dates chewable development[J]. **Food industry**,2013(2):110-112.(in Chinese)

[5] 谢晓凤,童莲花,马泽鑫,等. 马齿苋咀嚼片制备技术研究[J]. 食品工业,2013(1):33-35.
XIE Xiaofeng,TONG Lianhua,MA Ze-xin,et al. Preparation technology of *Portulaca oleracea* L. chewable tablets [J]. **Food industry**,2013(1):33-35.(in Chinese)

[6] 程莉双,李晓磊,邵建超,等. 利用鲤鱼骨生产富钙咀嚼片的处方工艺及工艺研究[J]. 天津农学院学报,2013(2):25-29.
CHENG Lishuang,LI Xiaolei,SHAO Jianchao,et al. Use carp chewable calcium-rich bone production of[J]. **Journal of Tianjin Agricultural College**,2013(2):25-29.(in Chinese)

[7] 王若兰,吕丽莎,李成文,等. 山药咀嚼片的研制[J]. 食品研究与开发,2012(5):101-104.
WANG Ruolan,LUE Lisa,LI Chengwen,et al. Study on the preparation of yam chewable tablets [J]. **Food Research and Development**,2012(5):101-104.(in Chinese)

[8] 张圣洁,周坚,沈汪洋,等. 小麦胚芽咀嚼片的研制[J]. 农业机械,2012,18:74-76.
ZHANG Shengjie,ZHOU Jian,SHEN Wangyang,et al. Developed wheat germ chewable tablets [J]. **Agricultural Machinery**,2012,18:74-76.(in Chinese)

[9] 编辑部. 新型果蔬咀嚼片生产技术[J]. 农产品加工,2012(8):50.
Editor. The new chewable fruit and vegetable production technology[J]. **Agricultural Processing**,2012(8):50.(in Chinese)

[10] 关颖男. 混料试验设计[M]. 上海：上海科技出版社，1990.
[11] 张崇岐，关颖男. 二阶可加混料模型的推广及其D-最优设计[J]. 东北工学院学报，1992(1)：86-93.
ZHANG Chongqi，GUAN Yingnan. Second-order model can be applied to promote mixing and D-optimal design [J]. **Northeast Institute Journal**，1992(1)：86-93.(in Chinese)
[12] 朱志彬. 非线性混料模型及其最优设计[D]. 广州：广州大学，2012.
[13] 贾丽明，霍满臣，陈筠青. 混料线性对数比模型的D-最优试验设计[J]. 沈阳航空工业学院学报，2004(3)：88-89，54.
JIA Liming，HUO Manchen，CHEN Yunqing. Mixing linear logarithmic ratio model of D-optimal experimental design logarithmic ratio model[J]. **Ratio Model Shenyang Institute of Aeronautical Engineering**，2004(3)：88-89，54.(in Chinese)
[14] 周剑忠，李莹，单成俊，等. 混料设计在葛根全粉咀嚼片处方工艺研究中的应用[J]. 食品科学，2008(7)：188-191.
ZHOU Jianzhong，LI Ying，SHAN Chengjun，et al. Mixing flour design applications in the study of Pueraria chewable tablets prescription process[J]. **Food Science**，2008(7)：188-191.(in Chinese)
[15] 张臻，傅超美，胡慧玲，等. D-最优混料设计优化美洲大蠊乳膏的基质处方工艺研究[J]. 中草药，2013(12)：1574-1578.
ZHANG Zhen，FU Chaomei，HU Huiling，et al. Matrix formulation optimizing of *Periplaneta americana* cream by D-optimal mixture design[J]. **Herbs**，2013(12)：1574-1578.(in Chinese)
[16] 陈毅超，陈玲，商晗武. 混料设计在优化橘小实蝇人工饲料中的应用[J]. 中国生物防治学报，2013(3)：354-361.
CHEN Yichao，CHEN Ling，SHANG Hanwu. Application of a mixture design to optimize the artificial diet for the priental fruit fly，*Bactrocera dorsalis*[J]. **Chinese Journal of Biological Control**，2013(3)：354-361.(in Chinese)
[17] 黄光建，徐学锋，郭梅君，等. D-最优混料设计在豉香型白酒香醅优化中的应用[J/OL]. 华南农业大学学报，2013(03). http://www.cnki.net/kcms/detail/44.1110.S.20130613.1346.002.html
[18] 张佳宁，田雨，田波，等. 玉米须保健乳清蛋白饮品的研究[J]. 食品工业科技，2012，23：285-287，291.
ZHANG Jianing，TIAN Yu，TIAN Bo，et al. Corn stigma research whey protein drinks [J]. **Health Food Industry Technology**，2012，23：285-287，291.(in Chinese)
[19] 林文祥，胡卓炎，余恺，等. 混料设计优化荔枝-苹果混合果汁饮料处方工艺[J]. 食品科学，2013(4)：23-27.
LIN Wenxiang，HU Zhuoyan，YU Kai，et al. Mixture design optimization lychee-Mixed apple juice drink prescription process[J]. **Food Science**，2013(4)：23-27.(in Chinese)
[20] 杨海燕，李梁，于蒙，等. 杏皮渣膳食纤维片剂的处方工艺及制备工艺[J]. 食品科学，2012，16：329-333.
YANG Haiyan，LI Liang，YU Meng，et al. Apricot pomace dietary fiber tablets prescription process and preparation [J]. **Food Science**，2012，16：329-333.(in Chinese)
[21] 关志宇，陈丽华，刘建平，等. 浙贝母浸膏缓释微丸处方的D-最优混料设计优化[J]. 中华中医药学刊，2014(2)：281-283.
GUAN Zhiyu，CHEN Lihua，LIU Jianping，et al. Optimization of formulations of sustained-release pellets of fritillary extract using D-optimal mixture design[J]. **Chinese Archives Of Traditional Chinese Medicine**，2014(2)：281-283.(in Chinese)
[22] 许梦寒，农毅清，蒋林. 多指标正交试验优选保健食品蓝参降脂咀嚼片醇提工艺[J]. 中国药师，2014(3)：366-369.
XU Menghan，NONG Yiqing，JIANG Lin. Optimization of alcohol extraction process of health food lanshen lipid-lowering chewable tablets by multi-index orthogonal test[J]. **Chinese Pharmacist**，2014(3)：366-369.(in Chinese)
[23] 农毅清，许梦寒，蒋林. 正交试验优选蓝参降脂方水提醇沉工艺[J]. 食品与药品，2014，16(2)：88-91.
NONG Yiqing，XU Menghan，JIANG Lin. Orthogonal blue ginseng water extract lipid alcohol precipitation [J]. **Food and Medicine**，2014，16(2)：88-91.(in Chinese)
[24] Lawless H T. 食品感官评价原理与技术[M]. 王栋，李崎，华兆哲，译. 北京：中国轻工业出版社，2001.
[25] 蔡蓉. 各种片剂润滑剂用于压片工艺的比较研究[J]. 医药工程设计，1995(3)：26-29.
CAI Rong. Comparative study of various tablet lubricants for tableting process [J]. **Pharmaceutical Engineering**，1995 (3)：26-29.(in Chinese)
[26] 王晖，陈丽，陈垦，等. 多指标综合评价方法及权重系数的选择[J]. 广东药学院学报，2007(5)：583-589.
WANG Hui，CHEN Li，CHEN Ken，et al. Select the multi index comprehensive evaluation method and weight coefficient[J]. **Journal of Guangdong College of Qharmacy**，2007(5)：583-589.(in Chinese)
[27] 何伟平，朱晓韵，何超文. 罗汉果的应用研究进展及产品开发中存在的问题[J]. 食品工业科技，2012(11)：400-402.
HE Weiping，ZHU Xiaoyun，HE Chaowen. Research progress in application of Momordica grosvenori swingle fruit and problems in product development[J]. **Food Science and Technology**，2012(11)：400-402.(in Chinese)
[28] 周美丽，李后涛，宋俊梅. 金刚藤咀嚼片的制备工艺研究[J]. 齐鲁药事，2006(6)：363-365.
ZHOU Meili，LI Houtao，SONG Junmei. Study on preparation technology of Jingangteng chewable tablets [J]. **Qilu Pharmaceutical Affairs**，2006(6)：363-365.(in Chinese)