

Research Article

Comparison of modeling with fuzzy logic method and mixture design in predicting the formulation of ziziphora essential oil nanoemulsion production

Reza Beigzadeh^{1*}, Omid Ahmadi²

1. Associate Professor, Department of Chemical Engineering, Faculty of Engineering, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran

2. Assistant Professor, Department of Chemical Engineering, Faculty of Engineering, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran

(Received 14 November 2024, Received in revised form 9 March 2025, Accepted 10 March 2025)

Introduction: In modern science and technology, nanoemulsions have attracted significant attention across various industries, including food, pharmaceuticals, and cosmetics. Their high surface area and unique physical properties enhance the biological and chemical characteristics of active compounds, such as essential oils. Their small size enables more effective penetration of biological membranes, enhancing therapeutic effects. Therefore, optimizing the formulation of essential oil nanoemulsions—including raw material selection, design, and production processes—is crucial. Essential oils, such as Ziziphora essential oil, have attracted interest for their flavoring and antimicrobial properties. However, their volatility and low stability at high temperatures present challenges in practical applications. Proper formulation design using optimization methods can help preserve these beneficial properties. The subcritical water method is an innovative and eco-friendly technique for producing nanoemulsions, as it mimics the properties of organic solvents, effectively extracts phytochemicals, and enhances the solubility of nonpolar compounds in polar phases. This study utilizes two optimization approaches: mixture design and fuzzy logic. Mixture design employs statistical and empirical methods to determine the optimal combination of raw materials, while fuzzy logic serves as a mathematical tool for modeling complex systems with nonlinear and multivariable characteristics. Comparing these methods can provide deeper insights into their advantages in optimizing nanoemulsion production. Given the challenges in optimizing nanoemulsion formulations, this research focuses on producing Ziziphora oil nanoemulsions using the subcritical water method, formulating and optimizing ingredient ratios, and comparing the effectiveness of mixture design and fuzzy logic in predicting outcomes. The study aims to advance nanoemulsion production while promoting environmental sustainability.

* Corresponding Author: r.beigzadeh@uok.ac.ir

Materials and methods: The primary material in this study was *Ziziphora*, sourced from local markets in Sanandaj. Polysorbate 80 (Tween 80), obtained from Merck, served as the emulsifier, while distilled water from Morvarid Company acted as both the solvent and the aqueous phase in the nanoemulsion formulation. For antioxidant assessment, 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) was used. *Ziziphora* essential oil was extracted using a Clevenger apparatus. The *Ziziphora* was cleaned, ground into a powder, and mixed with 500 mL of distilled water. The extraction was carried out using steam distillation at 200 °C for 150 minutes, yielding approximately 2.2 mL of essential oil. This process was repeated to obtain a total yield of approximately 4.3 mL. The study aimed to optimize the formulation by adjusting the ratios of the aqueous phase (distilled water), oil (*Ziziphora* essential oil), and emulsifier ratios. A mixture design was implemented to minimize the number of experimental trials while maintaining process efficiency. This approach allowed for the accurate estimation of regression coefficients and the evaluation of interactions between the variables. This design included 15 experiments with repeat three times at the central point for error estimation, utilizing Central Composite Design (CCD) for response prediction. Nanoemulsion production was carried out using the subcritical water method. Oil, emulsifier, and distilled water were combined in a Teflon-coated vessel and subjected to hydrothermal autoclaving at 120 °C for 2 hours. The objective was to achieve minimal particle size while maximizing antioxidant activity. Particle size and zeta potential were measured using Dynamic Light Scattering (DLS) with a Malvern instrument, while antioxidant activity was assessed using the DPPH method. Fuzzy logic, employing Sugeno-type inference, was applied to predict complex responses based on input parameters, including essential oil, emulsifier, and water. Two fuzzy models were developed to accurately predict average particle size and antioxidant activity.

Results and discussion: The results indicated significant interactions among variables, statistically validated using p-values and F-values. The predictions for particle size and antioxidant activity achieved R^2 values of 94.87% and 97.47%, respectively, indicating a high level of confidence in the model's accuracy. Two-dimensional and three-dimensional contour plots illustrated the effects of formulation components on mean particle size and antioxidant activity. The results highlighted that the smallest particle sizes (under 200 nm) were achieved at optimal emulsifier and *Ziziphora* oil concentrations. Additionally, the optimization process identified parameter ranges that minimized mean particle size while maximizing antioxidant activity. Numerical optimization identified the ideal formulation as 0.44 mL thyme oil, 3.56 mL Tween 80, and approximately 21 mL distilled water, leading to a predicted particle size of about 150 nm and an antioxidant capacity of 58%. Validation of the results confirmed a strong alignment between predicted and experimental outcomes. The study also developed fuzzy logic models to predict mean particle size and antioxidant activity based on formulation variables. By

utilizing various membership functions and fuzzy rules, the most accurate models achieved relative errors of 1.84% for average particle size and 5.82% for antioxidant activity, demonstrating effective predictive capabilities. Overall, this research offers valuable insights into nanoemulsion formulation and optimization, paving the way for potential applications in the food and pharmaceutical industries.

Conclusions: This study focused on optimizing a nanoemulsion formulation using Ziziphora essential oil through a mixture design approach and fuzzy logic methods, alongside the subcritical water technique. The results demonstrated that the produced nanoemulsion exhibited a low mean particle size and high antioxidant activity, benefiting from the energy-efficient subcritical water method, which contributed to enhanced product stability. Optimization of formulation variables resulted in a high-quality nanoemulsion. The fuzzy logic approach effectively predicted mean particle size and antioxidant activity, achieving relative mean errors of 1.84% and 5.82%, respectively. In comparison, the mixture design method showed higher errors (14.03% and 12.01%), highlighting the superior accuracy of fuzzy logic. These findings underscore the potential of fuzzy logic in optimizing nanoemulsion formulations and suggest its further application alongside other modeling techniques in future research to explore additional properties of nanomaterials.

Keywords: Ziziphora essential oil, Nanoemulsion, Subcritical water, Fuzzy logic.

How to cite this article:

Beigzadeh, R., Ahmadi, O. (2025). Comparison of modeling with fuzzy logic method and mixture design in predicting the formulation of ziziphora essential oil nanoemulsion production., *Innov. Food Technol.*, 12(2) 114-135 . <https://doi.org/10.22104/IFT.2025.7221.2188>

مقاله پژوهشی

مقایسه مدل‌سازی با روش منطق فازی و طرح مخلوط در پیش‌بینی فرمولاسیون تولید نانوامولسیون اسانس روغنی کاکوتی

رضا بیگزاده^{۱*}، امید احمدی^۲

۱. دانشیار گروه مهندسی شیمی، دانشکده مهندسی، دانشگاه کردستان.

۲. استادیار گروه مهندسی شیمی، دانشکده مهندسی، دانشگاه کردستان.

(تاریخ ارسال: ۱۴۰۳/۰۸/۲۴، تاریخ بازنگری: ۱۴۰۳/۱۲/۸، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۲/۲۷)

چکیده:

کاکوتی دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدباکتریایی قابل توجهی است و می‌تواند با استفاده از نانوامولسیون، قابلیت دسترسی و جذب بهتری را در بدن فراهم کند. با تولید این نوع امولسیون، به‌روش آب مادون بحرانی، به‌دلیل اندازه کوچک ذرات، پایداری بالاتر و توزیع یکنواخت‌تری ارائه می‌دهد که می‌تواند به افزایش اثربخشی مواد فعال آن کمک کند. در پژوهش حاضر اسانس روغنی کاکوتی با استفاده از دستگاه کلونجر استخراج شد و میزان ۲/۲ mL به‌دست آمد و سپس بر اساس طراحی مخلوط به بهینه‌سازی فرمولاسیون اسانس روغنی کاکوتی (۰/۵-۰)، امولسیفایر توئین ۸۰ (۴-۰/۵) mL و آب مقطر (۲۰-۲۵) mL تحت شرایط آب مادون بحرانی با درجه حرارت ۱۲۰ °C به مدت ۲ ساعت پرداخته شد که نتایج نشان داد که بهترین فرمولاسیون برای مقادیر اسانس، امولسیفایر و آب مقطر به ترتیب ۰/۴۴ mL، ۳/۵۶ و ۲۱ بود که در این حالت میانگین اندازه ذرات (۱۵۰ نانومتر) و بیشترین خاصیت آنتی‌اکسیدانی با روش DPPH مقدار ۵۸٪ به‌دست آمد. در این مطالعه از منطق فازی برای پیش‌بینی دو پاسخ میانگین اندازه ذرات و خاصیت آنتی‌اکسیدانی به‌عنوان تابعی از مقادیر مصرفی فرمولاسیون (مقدار اسانس، امولسیفایر و آب) استفاده شد. بررسی مدل منطق فازی نشان داد که روشی قدرتمند برای تخمین مشخصه‌های نانوامولسیون تولیدشده در سیستم مورد مطالعه است. میانگین خطاهای نسبی روش فازی ارائه‌شده در مقایسه با داده‌های تجربی برای میانگین اندازه ذرات و خاصیت آنتی‌اکسیدانی به ترتیب ۱/۸۴٪ و ۵/۸۲٪ به‌دست آمد. مقایسه خطاهای روش منطق فازی با مدل طراحی مخلوط (به ترتیب ۱۴/۰۳٪ و ۱۲/۱۰٪) نشان‌دهنده برتری بارز تکنیک مدل‌سازی منطق فازی بود.

واژه‌های کلیدی: اسانس کاکوتی، نانوامولسیون، آب مادون بحرانی، منطق فازی.

* نویسنده مسئول: r.beigzadeh@uok.ac.ir

۱. مقدمه

می‌تواند به کاهش زمان و هزینه‌های تولید نانوامولسیون‌ها کمک کند [۸].

در فرایند بهینه‌سازی تولید مواد مختلف، رویکردهای مختلف و متنوعی وجود دارد که در تحقیق حاضر از دو روش طراحی مخلوط و منطق فازی استفاده شده است. هریک از روش‌های حاضر ویژگی‌ها و مزایای خاص خود را دارند.

طراحی مخلوط معمولاً شامل استفاده از روش‌های آماری و تجربی برای تعیین ترکیب بهینه از مواد اولیه است. در این روش، با استفاده از طراحی آزمایش‌ها و تحلیل داده‌ها، می‌توان به ترکیبی دست یافت که خواص مطلوب را ایجاد کند [۹، ۱۰]. از طرف دیگر، منطق فازی به‌عنوان یک ابزار ریاضی و منطقی برای مدل‌سازی سیستم‌های پیچیده استفاده می‌شود. این روش به‌ویژه در مواردی که دارای ویژگی‌های غیرخطی و چندمتغیره هستند، می‌تواند به کارایی بالایی دست یابد. مقایسه روش‌های طراحی مخلوط و منطق فازی در بهینه‌سازی تولید مواد مختلف می‌تواند به درک بهتری از ویژگی‌ها و مزایای هریک از این روش‌ها کمک کند [۱۱، ۱۲]. درحالی‌که طراحی مخلوط براساس مبنای تجربی و داده‌های موجود عمل می‌کند، منطق فازی توانایی مدل‌سازی شرایط متغیر و غیرقابل پیش‌بینی را دارد. با توجه به پیچیدگی‌های بیوشیمیایی اسانس‌ها و تأثیر پارامترهای مختلف در تولید نانوامولسیون، اعتبار این دو روش به وضوح در فرایند تولید مشخص خواهد شد [۱۳].

با توجه به این‌که یکی از چالش‌های بزرگ در تولید نانوامولسیون‌ها، بهینه‌سازی فرمولاسیون آن‌ها، جهت دستیابی به اثرات مطلوب و بهبود ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی نانوامولسیون‌ها است، بهینه‌سازی فرمولاسیون نانوامولسیون اسانس روغنی کاکوتی با استفاده از روش‌های طراحی مخلوط و منطق فازی، نیازمند بررسی دقیق و جامع دانش و اطلاعات تخصصی در این حوزه است [۱۴]. با هدف شناسایی و مقایسه مؤثرترین روش‌های موجود، می‌توان راه را برای توسعه و بهبود کیفیت نانوامولسیون‌های به‌دست‌آمده هموار کرد. با توجه به ظرفیت بالای اسانس‌های گیاهی و پتانسیل‌های روش‌های نوین، می‌توان زمینه‌ساز پیشرفت‌های

در عرصه علم و فناوری‌های نوین، نانوامولسیون‌ها جایگاه ویژه‌ای در صنایع مختلف ازجمله صنایع غذایی، دارویی و بهداشتی یافته‌اند [۱]. نانوامولسیون‌ها به‌دلیل بالاترین سطح تماس و خواص فیزیکی منحصربه‌فرد، در طیف وسیعی از کاربردها استفاده می‌شوند [۲]. این نوع از امولسیون‌ها می‌توانند به‌طور قابل‌توجهی خواص زیستی و شیمیایی مواد فعال نظیر اسانس‌های روغنی را بهبود دهند. نانوامولسیون‌ها به‌دلیل اندازه کوچک خود می‌توانند به‌راحتی در غشاهای بیولوژیکی نفوذ کرده و اثرات درمانی بهتری را ایجاد کنند. از این‌رو، بهینه‌سازی فرمولاسیون تولید نانوامولسیون‌های اسانس روغنی، شامل مراحل مختلفی ازجمله انتخاب مواد اولیه، طراحی و فرایند تولید، اهمیت بسیاری دارد [۳].

اسانس‌های روغنی نظیر اسانس کاکوتی به‌دلیل خواص عطر و طعم‌دهندگی و نیز ویژگی‌های ضد میکروبی خود، توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند [۴]. اسانس کاکوتی که از گیاهان خانواده نعنائیان به‌دست می‌آید، دارای ترکیبات فعال بسیاری است که می‌توانند نقش مهمی در بهبود خاصیت ضد میکروبی، آنتی‌اکسیدانی و طعم‌دهندگی محصولات غذایی داشته باشند [۵]. با این‌حال، یکی از چالش‌های بزرگ در استفاده از اسانس‌ها در فرمولاسیون‌های مختلف، فراریت و پایداری کم آن‌ها در دماهای بالا و طول زمان نگهداری است. بنابراین طراحی مناسب فرمولاسیون نانوامولسیون با استفاده از روش‌های بهینه‌سازی می‌تواند به حفظ خواص مفید این اسانس‌ها کمک کند [۶].

روش آب مادون بحرانی یکی از روش‌های نوین و سبز برای تولید نانوامولسیون‌ها محسوب می‌شود. این روش به‌دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد آب که در دما و فشار بالایی قرار می‌گیرد، خواصی شبیه به حلال‌های آلی پیدا می‌کند و می‌تواند به‌طور مؤثری ترکیبات فعال گیاهی را استخراج کرده و همچنین سبب بهبود هرچه بیشتر حل‌شدن ترکیبات غیرقطبی مانند اسانس‌ها در ترکیبات قطبی مانند آب شود [۷]. این روش علاوه‌بر این‌که خنثی و غیرسمی است،

دستگاه کلونجر مشابه پژوهش احمدی و جعفری‌زاده مالمیری در سال ۲۰۲۰ به‌صورت زیر انجام شد [۱۷]. گیاه کاکوتی تهیه‌شده پس از پاک‌کردن و جداسازی گردوغبار و ذرات جامد مزاحم با استفاده از خردکن برقی به قطعات ریزتر تبدیل شد و درنهایت ۱۰۰ g از پودر به‌دست‌آمده، به‌همراه ۵۰۰ mL آب‌مقطر هرکدام به‌طور مجزا، به بخش‌های مختلف دستگاه اسانس‌گیر شیشه‌ای کلونجر منتقل و به‌مدت ۱۵۰ دقیقه اسانس‌گیری با روش تقطیر با آب و بخارآب در دمای 200°C انجام شد و مقدار ۲/۲ mL اسانس روغنی کاکوتی به‌دست آمد. با توجه به اینکه در تحقیق حاضر نیاز به حداقل ۴ mL از اسانس است، عملیات حاضر دوبار انجام شد که درنهایت منجر به جمع‌آوری تقریبی ۴/۳ mL از اسانس روغنی کاکوتی شد.

۲.۲.۲. طراحی آزمایش و آنالیز آماری داده‌ها

در تحقیق حاضر هدف اصلی فرمولاسیون بهینه و پیدا کردن بهترین ترکیب درصد مابین فاز آبی (آب‌مقطر)، فاز روغنی (اسانس کاکوتی) و امولسیفایر است که با بررسی آثار اصلی و اثر متقابل متغیرهای انتخاب‌شده به این هدف می‌توان دست‌یافت. از این‌رو، طراحی آزمایش و طرح آماری به روش طراحی مخلوط برای این بخش انتخاب شد. این روش مجموعه‌ای از تکنیک‌های آماری است که در بهبود فرایندهایی به‌کار می‌رود که پاسخ موردنظر توسط تعدادی از متغیرها تحت‌تأثیر قرار می‌گیرد. با کمک این طرح آماری به کمک نرم‌افزار Minitab، تعداد آزمایش‌ها کاهش یافته و کلیه ضرایب مدل رگرسیون درجه دوم و اثر متقابل فاکتورها، قابل برآورد هستند. پژوهشگران مختلفی نیز از این تکنیک برای بهینه‌سازی مقادیر و کاهش تعداد آزمایش‌ها استفاده کرده‌اند [۱۸، ۱۹].

برای تعیین خصوصیات نهایی نانومولسیون تولیدشده، فرمولاسیون اعمال‌شده بر روی میانگین اندازه ذرات و خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن مورد بررسی و تحلیل قرار گرفتند. برای بهینه‌سازی فرمولاسیون با این روش ۱۵ آزمایش انجام شد که نقطه مرکزی برای تخمین خطای آزمایش استفاده‌شده ۳ بار

چشمگیری در صنعت تولید نانومولسیون‌ها بوده و به حفظ محیط‌زیست و توسعه پایدار در این حوزه کمک کرد.

اسانس کاکوتی و نانومولسیون آن در تحقیقات مختلف بررسی شده است که در این میان آقابابائی و همکاران [۱۵] در سال ۱۳۹۹ از اسانس کاکوتی به‌عنوان ماده نگه‌دارنده استفاده کردند. همچنین یزدانی و همکاران در سال ۱۴۰۱ [۱۶] از نانومولسیون اسانس کاکوتی، به‌عنوان خاصیت ضد میکروبی استفاده کردند.

از این‌رو، در پژوهش حاضر با نوآوری مقایسه دو روش مختلف و همچنین تولید نانومولسیون با روش آب مادون بحرانی به‌عنوان روشی نوین و کم‌هزینه شامل: ۱- تولید نانومولسیون اسانس روغنی کاکوتی با روش آب مادون بحرانی، ۲- فرمولاسیون و بهینه‌سازی مقادیر مصرفی موردنیاز شامل فاز روغنی (اسانس کاکوتی)، امولسی‌فایر و فاز آبی، ۳- مقایسه دو روش طراحی آزمایش طرح مخلوط و منطق فازی در جهت پیش‌بینی نتایج خروجی پرداخته شد.

۲. مواد و روش‌ها

۲.۱. مواد

گیاه کاکوتی از بازارهای محلی سنجیدگی خریداری شد. امولسیفایر تووین ۸۰، به‌عنوان ماده‌ای برای ایجاد پلی بین فاز آبی و روغنی که منجر به پایداری امولسیون می‌شود، از شرکت مرک خریداری شد. از آب‌مقطر تهیه‌شده در شرکت مروارید، برای اسانس‌گیری به‌عنوان حلال و همچنین فاز پایه آبی در فرمولاسیون نهایی نانومولسیون نیز استفاده شد. درنهایت برای بررسی خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن، ماده ۲ و ۲ دی فنیل-۲ پیکریل هیدرازیل (DPPH) به کار گرفته شد.

۲.۲. روش‌ها

۲.۲.۱. آماده‌سازی اسانس روغنی کاکوتی

بر اساس مطالعات انجام‌گرفته حاصل از سایر تحقیقات مشابه پژوهش حاضر، استخراج اسانس روغنی کاکوتی با استفاده از

¹ Mixture Design

² 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl



تکرار شد و برای طراحی آزمایش از سیستم غیرکد استفاده شد. مزیت ۳ بار تکرار آزمایش نقطه مرکزی، برای تکرارپذیری و دست‌یافتن به نتیجه قطعی در آزمایش است. برای طراحی آزمایش به روش طراحی مخلوط از روش طرح مرکب مرکزی^۱ (CCD) استفاده شد که در این روش ضرایب

به‌صورت یک رابطه ریاضی نوشته‌شده و پاسخ پیش‌بینی خواهد شد. معادله کلی که در آن Y_i پاسخ یا متغیر وابسته (میانگین اندازه ذرات و خاصیت آنتی‌اکسیدانی) به‌صورت رابطه (۱) است و مقادیر X مربوط به متغیرهای مستقل (X_1 : مقدار اسانس، X_2 : مقدار امولسیفایر و X_3 : مقدار آب مقطر) است.

$$(1) \quad Y_i = a_1X_1 + a_2X_2 + a_3X_3 + a_{12}X_1X_2 + a_{13}X_1X_3 + a_{23}X_2X_3 + a_{123}X_1X_2X_3$$

۳.۲.۲. تولید نانوامولسیون اسانس روغنی کاکوتی

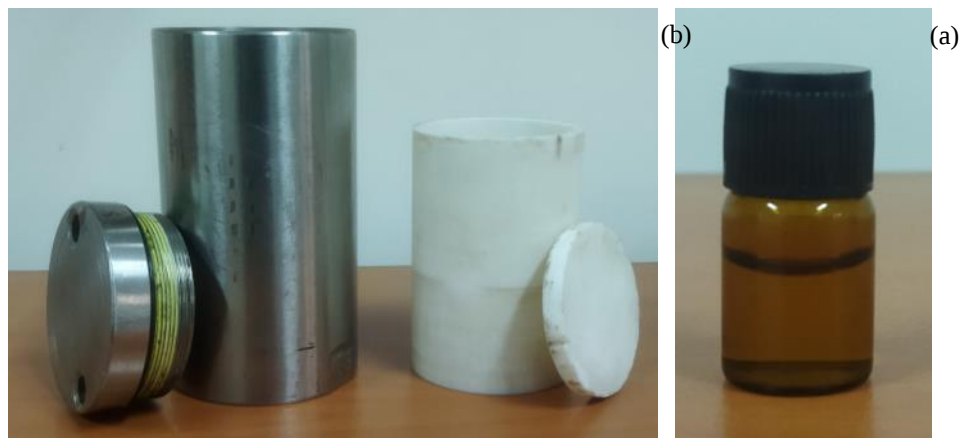
در تهیه و تولید نانوامولسیون با استفاده از روش آب مادون بحرانی متغیرهای متعدد عملیاتی مانند دمای گرم‌کن و مدت‌زمان اعمال شده مهم‌ترین موارد است. برای فرمولاسیون سه ماده فاز آبی، فاز روغنی و امولسیفایر، مقادیر مختلفی در بازه‌های متعدد انتخاب شد که فاز روغنی ۰ تا ۰/۵ mL اسانس کاکوتی، امولسیفایر ۰ تا ۴/۵ mL امولسیفایر توپین ۸۰ و فاز آبی ۲۰ تا ۲۵ mL آب مقطر انتخاب شد. در هر مرحله اسانس روغنی کاکوتی و امولسیفایر توپین ۸۰ با هم مخلوط و سپس قطره‌قطره آب مقطر به مخلوط آن‌ها اضافه شد. پس از آماده‌سازی مخلوط حاصل، در مجموع به داخل محفظه تفلونی و مقاوم به خوردگی انتقال داده‌شده و سپس این محفظه به داخل اتوکلاو هیدروترومال (فشار ۱/۵ بار) استیل انتقال داده شد. در نهایت محفظه مذکور در شرایط ثابت دمایی 120°C به مدت ۲ ساعت قرار گرفت. در شکل (۱) اتوکلاو هیدروترومال، محفظه تفلونی و اسانس استخراج‌شده قابل مشاهده است.

در معادله (۱)، ضرایب a_1, a_2 و a_3 اثرات خطی (درجه اول)، a_{12}, a_{13} و a_{23} اثرات مربعی (درجه دوم) و در انتها a_{123} اثرات متقابل یا برهم‌کنش سه متغیر مقداری انتخاب‌شده است. به‌منظور تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از روش آنالیز واریانس (ANOVA) و از روش آماری t-test جهت مقایسه داده‌ها استفاده شد. در این مدل $P < 0.05$ به‌عنوان مقادیر آماری معنادار در نظر گرفته می‌شود و جملاتی که دارای $P > 0.05$ باشند به‌عنوان نتایج بی‌معنی و غیر اثرگذار تلقی شدند. مقدار $P < 0.05$ به این معناست که مدل ارائه‌شده و استخراج‌شده با احتمال ۹۵٪ پذیرفته می‌شود. مقدار R^2 نیز معیار خوبی برای ارزیابی مناسب بودن یک مدل است که هرچه مقدار این عدد به یک نزدیک‌تر باشد، دلالت بر دقیق بودن مدل در پیش‌بینی رفتار متغیرهای مستقل بر روی متغیر وابسته دارد.

نتایج حاصل از هرکدام از آزمایش‌ها، تحلیل و همچنین اثر پارامترها و متغیرهای انتخاب‌شده بر روی دو متغیر پاسخ (متغیرهای وابسته) در بخش بحث و نتایج گزارش شده است. در پژوهش حاضر، بهینه‌سازی فرمولاسیون و طراحی آزمایش جهت به‌دست‌آوردن کمترین میانگین اندازه ذرات و بیشترین خاصیت آنتی‌اکسیدانی انجام شد.

¹ Central Composite Design

² . Analysis of Variance



شکل ۱. (a) اسانس روغنی کاکوتی استخراج‌شده (b) اتوکلاو هیدروترمال و محفظه تفلونی آن
Fig 1. (a) Extracted Ziziphora essential oil (b) Hydrothermal autoclave and its teflon container

گاوسی ترکیبی و II شکل در این مطالعه بررسی شدند. در تمام توابع عضویت، مقادیر حداکثر و حداقل به ترتیب ۱ و ۰ است. جزئیات بیشتر در مورد توابع عضویت و ویژگی‌های آنها توسط علی و همکاران (۲۰۱۵) [۲۱] توضیح داده شده است.

به‌طور کلی دو نوع سیستم استنتاج فازی شامل مدل فازی سوگنو (۱۹۸۵) [۲۰] و ممدانی (۱۹۹۳) [۲۱] وجود دارند که به‌طور گسترده در بسیاری از کاربردها استفاده می‌شوند. سیستم استنتاج فازی سوگنو در این کار استفاده شد که در شکل (۲) نشان داده شده است. قوانین در سیستم استنتاج فازی سوگنو چنین زیر است:

$$(2) \quad \text{If } (x \text{ is } A) \text{ and } (y \text{ is } B) \text{ then } F=px+qy+r$$

که در آن x و y ورودی، F خروجی، p ، q و r پارامترهای خروجی خطی هستند که باید در طول فرایند آموزش بهینه شوند، A و B مجموعه‌های فازی هستند.

۳.۲. آنالیزها و بررسی خواص

برای تعیین میانگین اندازه ذرات، و پتانسیل زتا از تجزیه پراکندگی نور پویایی DLS که روشی غیرمخرب و فیزیکی است با دستگاه Malvern ساخت انگلستان استفاده شد. به‌منظور بررسی خواص نانومولسیون تولیدشده، خواص آنتی‌اکسیدانی با روش DPPH براساس روش شرح داده شده در پژوهش میرزاخانی و همکاران در سال ۲۰۲۴ انجام گرفت [۲۰].

۴.۲. مدل‌سازی منطق فازی

منطق فازی در میان تکنیک‌های مختلف هوش مصنوعی به‌عنوان روشی مفید در پیش‌بینی توابع پیچیده ظاهر می‌شود. یک مجموعه فازی در مدل منطق فازی دارای مرزی واضح است که می‌تواند عناصری با درجه عضویت جزئی را شامل شود. تابع عضویت هر سیگنال ورودی را به یک ارزش عضویت بین ۰ و ۱ تبدیل می‌کند. توابع عضویت معمولی شامل مثلثی^۱، دوزنقه‌ای^۲، زنگ‌دیس^۳، تعمیم‌یافته^۴، گاوسی^۵،

¹. Triangular

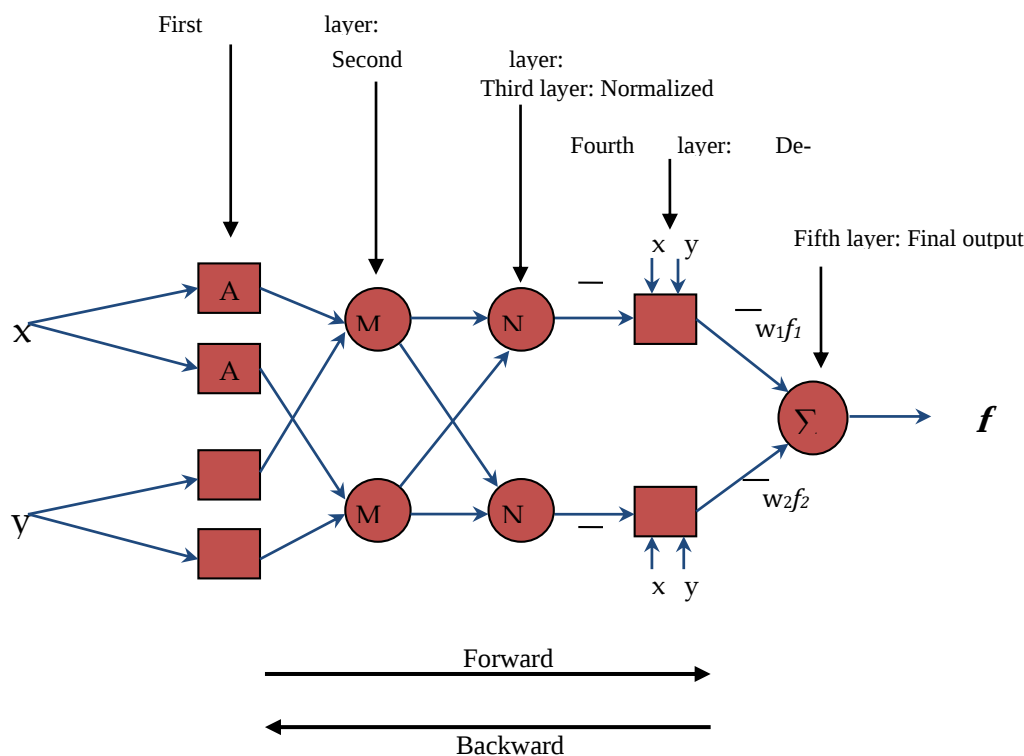
². Trapezoidal

³. Generalized bell

⁴. Gaussian

⁵. Combination gaussian

⁶. II-shaped



شکل ۲. ساختار مدل فازی سوگنو

Fig 2. Sogno fuzzy model structure

آخرین مرحله، غیرفازی‌سازی است که در این مرحله، یک مجموعه فازی به یک مقدار منفرد تبدیل می‌شود.

در این تحقیق سعی شده است با بهره از نرم‌افزار Matlab، دو مدل فازی برای پیش‌بینی دقیق پاسخ میانگین اندازه ذرات و خاصیت آنتی‌اکسیدانی در سیستم مورد مطالعه ارائه شود. پارامترهای ورودی مدل‌ها نیز عبارت‌اند از مقدار اسانس، امولسیفایر و آب. از روش آزمون و خطا برای دستیابی به بهترین نوع تابع عضویت و تعداد مناسب قوانین استفاده شد. فرایند یادگیری ترکیبی برای یافتن پارامترهای بهینه استفاده شد که از روش گرادیان و محاسبه حداقل میانگین مربعات بهره‌می‌گیرد [۲۲].

۳. نتایج و بحث

برای بهینه‌سازی فرمولاسیون نانوامولسیون اسانس روغنی کاکوتی و بررسی خواص آن در نقطه بهینه، نتایج حاصل از طراحی آزمایش، پاسخ‌های مربوط به هر کدام، تأثیرگذاری

در ساختار منطق فازی، مجموعه‌ای از پارامترهای اولیه و ثانویه وجود دارد. پارامترهای اولیه به تابع عضویت ورودی‌های فازی مرتبط هستند، درحالی‌که پارامترهای ثانویه توصیف‌کننده ضرایب معادلات (مثل p ، q و r) هستند. درواقع، زمانی که فرایند آموزش به‌درستی انجام‌شده و هر دو مجموعه پارامترها به‌صورت صحیح تعیین شوند، این امر منجر به کمترین مقدار تابع خطا برای داده‌های آموزشی و آزمایشی می‌شود. پارامترها در دو مرحله محاسبه می‌شوند که در آن پارامترهای ثانویه و اولیه به‌ترتیب به‌صورت پیش‌رو و پس‌رو ارزیابی می‌شوند. پارامترهای اولیه با الگوریتم نزولی به‌دست می‌آیند، درحالی‌که پارامترهای ثانویه با استفاده از تکنیک حداقل مربعات تعیین می‌شوند. ترکیب الگوریتم نزول گرادیان و تکنیک حداقل مربعات به‌عنوان فرایند یادگیری ترکیبی شناخته می‌شود. پس از رسیدن به مقدار موردنظر تابع خطا، فرایند آموزش متوقف‌شده و مدل فازی نهایی به‌دست می‌آید.

تعداد آزمایش‌های در نظر گرفته شده ۱۵ آزمایش بوده که دو پاسخ میانگین اندازه ذرات و خاصیت آنتی‌اکسیدانی هر نمونه در نظر گرفته شد که در جدول (۱) آزمایش‌ها و نتایج مربوط به هر کدام گزارش شده است. در بخش‌های بعد تأثیر متغیرهای مستقل بر روی متغیرهای وابسته (میانگین اندازه ذرات و خاصیت آنتی‌اکسیدانی) به‌طور کامل شرح داده خواهد شد.

مقادیر مصرفی فازهای انتخاب شده در بخش‌های زیر گزارش شده است.

۳.۱. مدل طراحی مخلوط

باتوجه به توضیحات ارائه شده در بخش طراحی آزمایش و بر اساس روش طرح مرکب مرکزی (CCD) و طراحی مخلوط

جدول ۱. طراحی مرکب مرکزی و متغیرهای پاسخ برای تولید نانوامولسیون روغن در آب کاکوتی

Table 1. Central composite design and response variables for production of Ziziphora O/W nanoemulsions

Independent variables Amount of Materials (mL)				Independent variables (Response)			
				Experimental		Predicted	
Sample No.	Amount of essential oil (Ziziphora)	Amount of emulsifier (Tween 80)	Amount of water	Mean Particle Size (nm)	Antioxidant Activity (%)	Mean Particle Size (nm)	Antioxidant Activity (%)
1	0.250	4.500	20.25	210	43.7	248.60	43.139
2	0.000	4.500	20.50	871	0.02	873.29	0.0741
3	0.250	2.250	22.50	195	51.3	213.12	49.652
4	0.250	2.250	22.50	194	51.7	213.12	49.652
5	0.250	2.250	22.50	195	51.4	213.12	49.652
6	0.250	0.000	24.75	731	31.3	697.40	35.051
7	0.500	2.250	22.25	291	61.6	275.60	55.855
8	0.500	0.000	24.50	1254	36.9	1247.60	37.114
9	0.375	1.125	23.50	479	48.3	498.40	51.369
10	0.375	3.375	21.25	211	46.9	199.40	57.483
11	0.125	1.125	23.75	255	37.2	245.90	29.989
12	0.125	3.375	21.50	336	35.4	331.02	31.964
13	0.500	4.500	20.00	198	54.4	174.60	53.48
14	0.000	2.250	22.75	401	0.02	364.20	0.0671
15	0.000	0.000	25.00	1	0.01	12.70	0.0591

اندازه ذرات به ترتیب برابر است با ۰/۰۳۲، ۰/۰۴۳ و ۰/۰۰۷ و برای متغیر وابسته خاصیت آنتی‌اکسیدانی ۰/۰۰۱، ۰/۰۰۱ و ۰/۰۱۹ به دست آمده است. اعداد به دست آمده بدین معنی است که متغیرهای مربوط به فرمولاسیون در نظر گرفته شده به‌طور دوتایی اثرگذاری‌های خاص خود را بر روی خواص نهایی نانوامولسیون ایجاد می‌کنند.

برای اعتبارسنجی متغیرهای مستقل در نظر گرفته شده مورد استفاده در طراحی آزمایش از اصطلاح p-value استفاده خواهد شد که مطابق با توضیحات ارائه شده در بخش طراحی آزمایش، این مقدار ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است، که نتایج نشان داده شده در جدول (۲) نشان می‌دهد برای متغیرهای دوتایی مابین (فاز روغنی و امولسیفایر، فاز روغنی و فاز آبی، امولسیفایر و فاز آبی) این عبارت برای متغیر وابسته میانگین

جدول ۲. احتمال معناداری (مقدار p و t) ضرایب برهم کنش در مدل های چندجمله ای کاهش یافته

Table 2. The significance probability (p value, t value) of interaction coefficients in final reduced polynomial models

Linear effects	X_1X_2	X_1X_3	X_2X_3
Mean Particle Size (nm)			
P-Value	0.032	0.043	0.007
F-Value	6.43	4.08	12.25
Antioxidant Activity (%)			
P-Value	0.001	0.001	0.019
F-Value	23.18	21.67	8.12

نتایج حاصل از F-value نیز در جدول (۲) گزارش شده است که هرچقدر مقدار بیشتری داشته باشند، اثرگذاری بالاتری بر روی متغیر وابسته از خود نشان می دهد.

جدول ۳. ضرایب رگرسیون، مقدار R^2 و مقادیر احتمال برای مدل های کاهش یافته

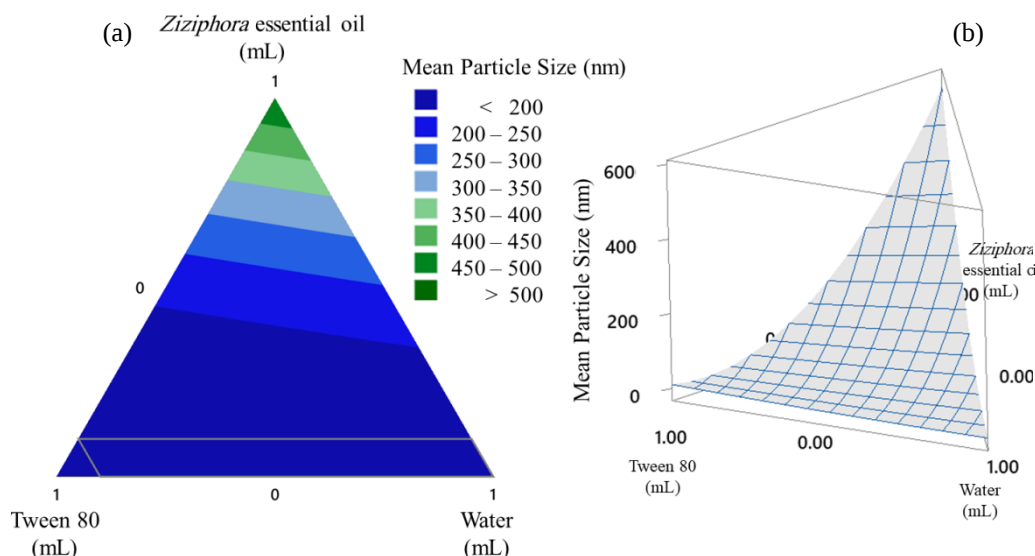
Table 3. Regression coefficients, R^2 , adjusted R^2 and probability values for the final reduced models

Regression Coefficients	Mean Particle Size (nm)	Antioxidant Activity (%)
	Y_1	Y_2
a_1	513.02	-668.38
a_2	11.77	-4.28
a_3	0.06	-0.006
a_{12}	-28.95	28.54
a_{13}	-20.04	27.59
a_{23}	-0.49	0.2
R-square (%)	94.87	97.47
R-square Adjusted (%)	93.85	95.42

۳. ۱. ۱. تأثیر فرمولاسیون انتخاب شده در تولید نانوامولسیون اسانس روغنی کاکوتی بر پاسخ میانگین اندازه ذرات و خاصیت آنتی اکسیدانی

پس از به دست آمدن نقاط و بازه های تأثیرگذار و یافتن ضریب تأثیر هر کدام به صورت جداگانه، نمودارهای خروجی مختلف شامل متغیرهای تعیین شده در طراحی آزمایش به صورت جداگانه و دوبه دو رسم و در ادامه به توضیحات آنها پرداخته شد.

در جدول (۳) نیز ضرایب رگرسیون مربوط به هر کدام از متغیرهای وابسته میانگین اندازه ذرات و خاصیت آنتی اکسیدانی گزارش شده است که با جای گذاری در معادله ۱ می توان به پیش بینی نتایج و به دست آوردن و محاسبه خروجی هر کدام از مقادیر فرمولاسیون انتخاب شده پرداخت؛ همچنین در جدول (۳) میزان R^2 برای هر دو متغیر گزارش شده است که به ترتیب برای میانگین اندازه ذرات و خاصیت آنتی اکسیدانی مقادیر $94/87\%$ و $97/47\%$ به دست آمد که نشان از اطمینان بالا به مدل گزارش شده است.



شکل ۳. نمودار دوبعدی (a) و سه‌بعدی (b) میانگین اندازه ذرات (نانومتر) به‌عنوان تابعی از اجزای مواد استفاده‌شده پیش‌بینی‌شده توسط مدل
Fig 3. Contour plot (a) and Surface plot (b) of estimated Mean Particle Size (nm) as a function of used material components according to the model

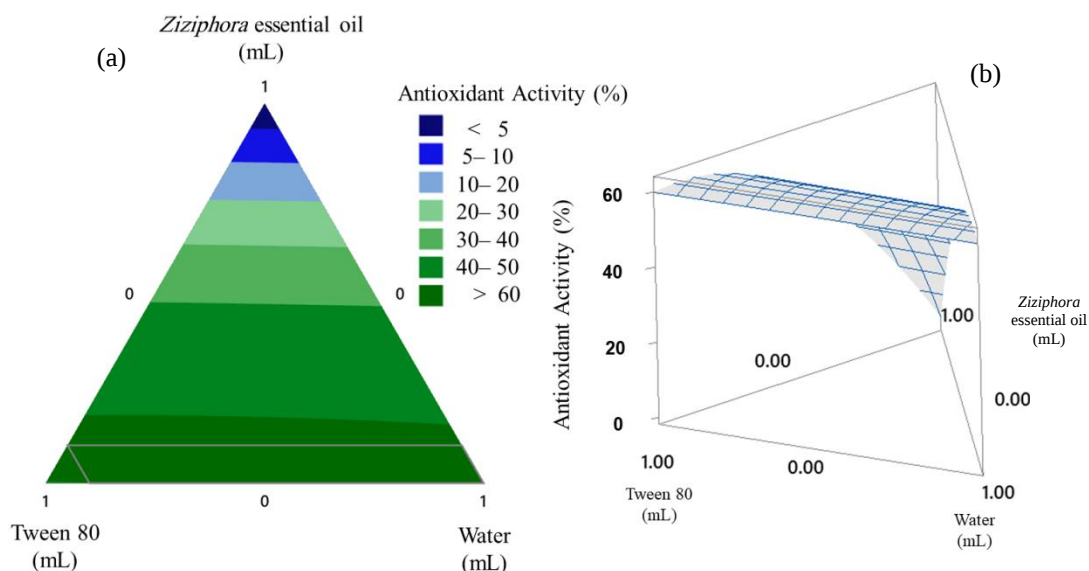
اثرات فرمولاسیون بر روی میانگین اندازه ذرات نانوامولسیون اسانس روغنی کاکوتی

در شکل ۳ (a و b) نمودارهای دوبعدی و سه‌بعدی اثر ترکیبات موجود در نانوامولسیون اسانس روغنی کاکوتی بر میانگین اندازه ذرات گزارش شده است. همان‌طور که در شکل ۳ (a) مشاهده می‌شود، کمترین میانگین اندازه ذرات (کمتر از ۲۰۰ نانومتر) با رنگ آبی پررنگ (سورمه‌ای) بازه وسیعی را دربرگرفته که مربوط به مقادیر متوسط استفاده از امولسیفایر توئین ۸۰ و اسانس روغنی کاکوتی است، در نقطه مقابل آن بیشترین میانگین اندازه ذرات (بیشتر از ۵۰۰ نانومتر) با رنگ سبز پررنگ مربوط به مقادیری است که در آن امولسیفایر استفاده نشده و یا هیچ‌گونه اسانسی در محیط وجود ندارد و محلول فقط شامل آب و امولسیفایر توئین ۸۰ است. کاملاً طبیعی بوده که در سیستمی که فقط آب و اسانس کاکوتی یا صرفاً امولسیفایر و آب وجود دارد، میانگین اندازه ذرات به بیشترین مقدار ممکن می‌رسد. درحالتی که مقادیر مصرفی در حالت بهینه باشد و ترکیب درصد مناسبی از آنها در فرمولاسیون به‌کار برده شود، ذرات اسانس توسط امولسیفایر احاطه شده و اجازه رشد و تجمع آنها وجود نخواهد داشت. شکل ۳ (b) به‌صورت سه‌بعدی تغییرات افزایش یا کاهش هر کدام از مواد موجود در نانوامولسیون را نشان می‌دهد.

اثرات فرمولاسیون بر روی خاصیت آنتی‌اکسیدانی نانوامولسیون اسانس روغنی کاکوتی

شکل ۴ (a و b) نمودارهای دوبعدی و سه‌بعدی اثر ترکیبات موجود در نانوامولسیون اسانس روغنی کاکوتی بر خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن را نشان می‌دهد. همان‌طور که در شکل ۴ (a) نشان داده شده است، بیشترین خاصیت آنتی‌اکسیدانی (بیشتر از ۶۰٪) که با رنگ سبز پررنگ در راهنمای شکل مشخص شده است، مربوط به مقادیر متوسط و بالایی از اسانس کاکوتی بوده و کمترین خاصیت (کمتر از ۵٪) مربوط به حالتی که هیچ‌گونه اسانسی در مخلوط آب و امولسیفایر وجود ندارد که در شکل با رنگ آبی پررنگ (سورمه‌ای) نشان داده شده است، کاملاً قابل‌توجیه بوده که ماده اصلی اثرگذار در خاصیت آنتی‌اکسیدانی اسانس روغنی کاکوتی محسوب می‌شود و با حضور این ماده در فرمولاسیون اعمال‌شده، خاصیت آنتی‌اکسیدانی به پایین‌ترین حد خواهد رسید؛ اما در حالتی که اسانس در محیط بالاترین مقدار را داشته، ولی امولسیفایر توئین ۸۰ استفاده نشده، به‌علت میانگین اندازه ذرات بالای محلول، خاصیت آنتی‌اکسیدانی نیز کاهش پیدا کرده است.

شکل ۴ (b) به‌صورت سه‌بعدی تغییرات افزایش یا کاهش هر کدام از مواد موجود در نانوامولسیون و اثرگذاری آنها بر خاصیت آنتی‌اکسیدانی را نشان می‌دهد.

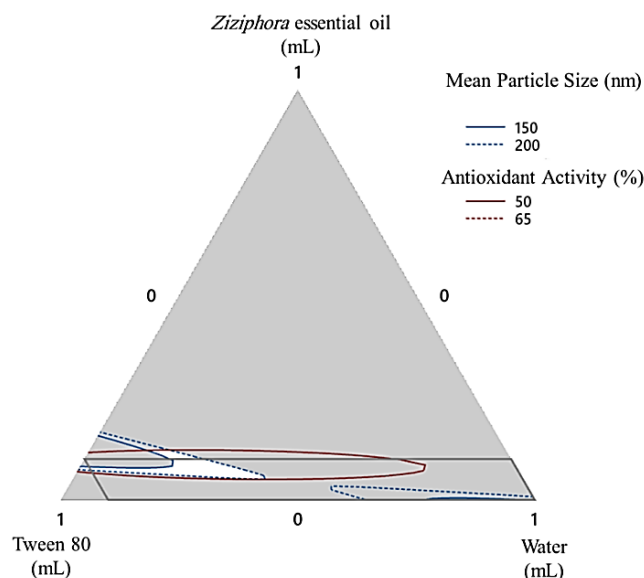


شکل ۴. نمودار دوبعدی (a) و سه‌بعدی (b) خاصیت آنتی‌اکسیدانی (٪) به‌عنوان تابعی از اجزای مواد استفاده‌شده پیش‌بینی‌شده توسط مدل
Fig 4. Contour plot (a) and Surface plot (b) of estimated Antioxidant Activity (%) as a function of used material components according to the model

وابسته (میانگین اندازه ذرات و خاصیت آنتی‌اکسیدانی)، بهینه‌سازی در دو حالت گرافیکی و عددی انجام شد که به‌ترتیب در شکل (۵) و (۶) نشان داده‌شده است.

۲.۳. بهینه‌سازی نتایج حاصل از طراحی آزمایش

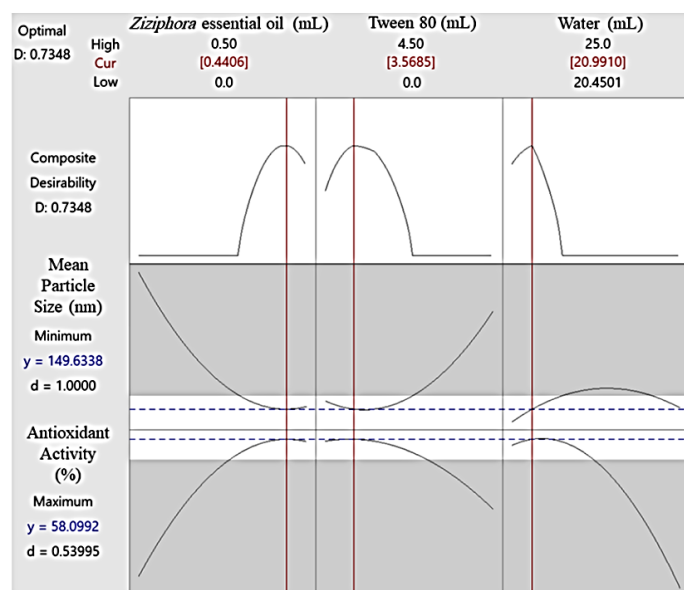
پس از انجام طراحی آزمایش، بررسی آماری و تحلیل‌های انجام‌گرفته از اثرات متغیرهای مربوط به فرمولاسیون تولید نانوامولسیون اسانس روغنی کاکوتی بر روی متغیرهای



شکل ۵. بهینه‌سازی گرافیکی و برآیند نمودارهای دوبعدی برای دستیابی به مطلوب‌ترین نانوامولسیون اسانس کاکوتی
Fig 5. Plot of overlaid contour of material components to get the most desirable *Ziziphora* essential oil nanoemulsion

می‌توان کمترین میانگین اندازه ذرات و بیشترین خاصیت آنتی‌اکسیدانی را انتظار داشت. با توجه به این‌که محدوده مشخص‌شده در شکل (۵) بازه زیادی را دربر گرفته است، باید بهینه‌سازی به‌صورت ریزتر بررسی و منجر به نقطه خاصی شود که در آن نقطه بهترین خواص و ویژگی را داشته باشد، در این صورت باید از بهینه‌سازی عددی استفاده کرد که در شکل (۶) این بهینه‌سازی گزارش شده است.

در شکل (۵) محدوده بهینه جهت تولید نانوامولسیون اسانس روغنی کاکوتی با کمترین میانگین اندازه ذرات و بیشترین خاصیت آنتی‌اکسیدانی نشان داده شده است. همان‌طور که در خطوط راهنما نیز مشخص شده است، خطوط نقطه‌چین برای میانگین اندازه ذرات بهترین و خطوط عادی بهترین خاصیت به‌شمار رفته و برای خاصیت آنتی‌اکسیدانی برعکس است. از تلاقی بهترین خطوط برای تولید نانوامولسیون



شکل ۶. مقادیر بهینه (بهینه‌سازی عددی) تولید نانوامولسیون اسانس کاکوتی براساس طراحی آزمایش به‌روش طرح مخلوط

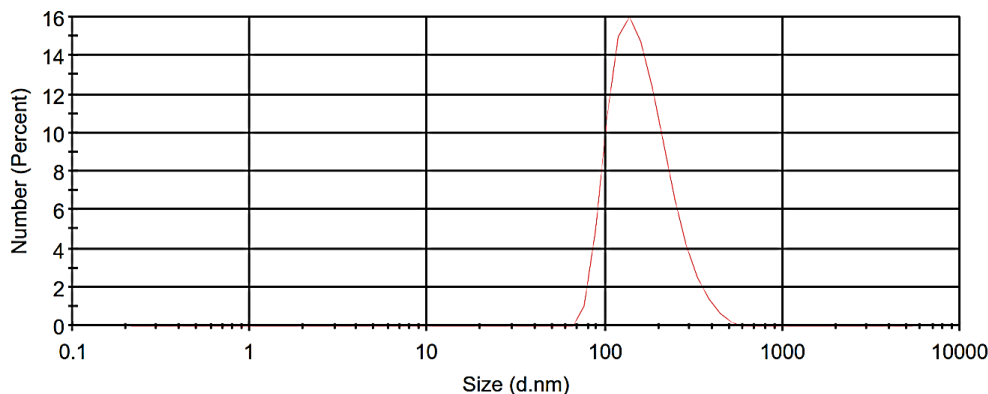
Fig. 6. Optimum values (numerical optimization) Ziziphora essential oil nanoemulsion based on experimental design using mixed design method

به‌دست‌آمده باید انجام شود که در بخش حاضر، تولید نانوامولسیون اسانس روغنی کاکوتی انجام‌شده و میانگین اندازه ذرات و خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن مورد تحلیل و ارزیابی قرار گرفت. پس از انجام آزمایشات مربوط به صحت‌سنجی طراحی آزمایش، نتایج حاکی از آن بود که محصول تولیدشده در نقطه بهینه دارای میانگین اندازه ذرات ۱۵۲ نانومتر با خاصیت آنتی‌اکسیدانی ۵۵٪ است، که در مقایسه با نتایج پیش‌بینی‌شده (۱۴۹ نانومتر و ۵۸٪ خاصیت آنتی‌اکسیدانی) اختلاف معناداری بین داده‌های مدل پیش‌بینی با نتایج آزمایشگاهی وجود نداشت و مدل‌های به‌دست‌آمده تأیید شدند و به‌درستی توانسته‌اند اثرات متغیرهای فرمولاسیون را بر روی متغیرهای وابسته در محدوده موردنظر مشخص کنند. در شکل (۷) نتیجه آنالیز میانگین اندازه ذرات به‌صورت توزیع اندازه ذرات در نقطه بهینه گزارش شده است.

همان‌طور که در شکل (۶) نشان داده شده است، نقطه بهینه به‌دست‌آمده از طراحی آزمایش مذکور مربوط به فرمولاسیون به‌صورت ۰/۴۴ mL اسانس روغنی کاکوتی، ۳/۵۶ mL امولسیفایر توئین ۸۰ و تقریباً ۲۱ mL است که در این حالت اگر نانوامولسیون اسانس روغنی کاکوتی با روش آب مادون بحرانی تولید شود، منجر به خواصی برابر با میانگین اندازه ذرات تقریبی ۱۵۰ نانومتر با خاصیت آنتی‌اکسیدانی ۵۸٪ خواهد شد که بایستی این نتایج راستی‌آزمایی و صحت‌سنجی شوند. در بخش بعد این موارد به‌تفصیل گزارش شده است.

۳.۳. بررسی خواص نانوامولسیون اسانس روغنی کاکوتی تولیدشده در شرایط بهینه

با یافتن نقاط بهینه به‌دست‌آمده از بهینه‌سازی عددی، در شرایط به‌دست‌آمده از طراحی آزمایش صحت‌سنجی نتایج



شکل ۷. توزیع اندازه ذرات نانوامولسیون اسانس روغنی کاکوتی تولیدشده در شرایط بهینه اختلاط مواد

Fig. 7. Particle size distribution of the produced *Ziziphora* essential oil nanoemulsion at obtained optimum of material components

تهیه یک روش برآورد دقیق برای تخمین میانگین اندازه ذرات و خاصیت آنتی‌اکسیدانی می‌تواند در کاربرد نهایی محصول در صنعت غذا و دارو مفید باشد. مدل منطق فازی با به‌کارگیری تعداد زیادی پارامتر می‌تواند روابط غیرخطی پیچیده را تشخیص دهد. از روش آزمون و خطا برای تعیین تعداد بهینه قوانین و انواع توابع عضویت برای مدل فازی استفاده شد. معادله زیر از مقادیر انحراف برای ارزیابی مدل‌های مدنظر استفاده شد:

۴.۳. نتایج مدل‌سازی منطق فازی

هدف از این مطالعه ارائه مدل منطق فازی برای پیش‌بینی دو پاسخ میانگین اندازه ذرات و خاصیت آنتی‌اکسیدانی به‌عنوان تابعی از مقادیر مصرفی فرمولاسیون (مقدار اسانس، امولسیفایر و آب) است. از داده‌های ارائه‌شده در جدول (۱) برای توسعه مدل‌های فازی استفاده شد.

$$(۳) \quad MRE (\%) = \frac{100}{N} \sum_{i=1}^N \left(\frac{|t_i - y_i|}{t_i} \right)$$

که در آن N تعداد داده‌های استفاده شده است. t و y به ترتیب به هدف و مقدار پیش‌بینی شده اشاره کردند.

سه داده از سیزده داده تجربی موجود به‌صورت تصادفی برای ارزیابی اعتبار مدل انتخاب شدند. این مجموعه داده‌ها، داده‌های آزمایشی نامیده شدند که در طول فرایند آموزش

استفاده نمی‌شوند. همچنین داده‌های آموزشی نیز برای توسعه مدل به کار گرفته شدند.

جدول ۴. مقدار خطای مدل مربوط به تعداد متفاوت توابع عضویت ورودی برای تخمین میانگین اندازه ذرات

Table 4. Model error value related to different number of input membership functions for estimation of average particle size

No Structure	Membership function	Rules	Membership function type					
			Triangular	Trapezoidal	Generalized bell	Gaussian	Combination gaussian	II-shaped
1	2.2.2	8	1.84	28.24	42.75	23.91	21.79	29.39
2	3.2.2	12	6.72	15.51	17.15	13.34	13.77	15.46
3	2.3.2	12	25.12	8.39	14.60	16.03	7.03	7.43
4	2.2.3	12	23.25	15.74	25.89	29.87	17.11	17.01
6	3.3.2	18	5.06	11.24	6.21	4.18	11.21	10.65
7	3.2.3	18	1.98	13.59	5.67	3.12	12.78	14.56
8	2.3.3	18	26.12	11.41	82.64	52.38	56.86	13.31
11	3.3.3	27	3.98	7.95	4.95	3.37	8.27	8.91

میانگین خطای نسبی ۱,۸۴ درصد به‌عنوان مدل بهینه انتخاب شد. مدل انتخاب‌شده دارای تابع عضویت مثلثی برای متغیرهای ورودی است که پارامترهای مربوط به آن در جدول (۵) ارائه شده‌اند.

توابع مختلف عضویت برای طرح‌بندی متفاوت مدل‌های فازی مربوط به پیش‌بینی میانگین اندازه ذرات در جدول (۴) در نظر گرفته شد. مقادیر خطای مدل آموزش داده شده در جدول گزارش شده‌اند. مدل با ۲، ۲ و ۲ تابع عضویت برای پارامترهای ورودی اول، دوم و سوم و نیز ۸ قانون فازی با

جدول ۵. پارامترهای تابع عضویت مثلثی

Table 5. parameters of triangular membership function

Membership function	Parameters	Input 1	Input 2	Input 3
MF1	a	-0.5	-4.5	15
	b	-0.03389	0.001236	20
	c	0.5048	4.5	25
MF2	a	0.000242	0.5119	20
	b	0.4634	5.013	25
	c	1	9.512	30

در آن a و c به ترتیب کران پایین و بالای تابع و b حد وسط آن است.

خطاهای مدل‌های فازی مورد مطالعه با ساختارهای مختلف برای پیش‌بینی خاصیت آنتی‌اکسیدانی در جدول (۶) آمده است.

تابع عضویت مثلثی به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$(۴) \quad f(x) = \begin{cases} 0 & \text{if } x \leq a \\ \frac{x-a}{b-a} & \text{if } a \leq x \leq b \\ \frac{c-x}{c-b} & \text{if } b \leq x \leq c \\ 0 & \text{if } x \geq c \end{cases}$$

جدول ۶. مقدار خطای مدل مربوط به تعداد متفاوت توابع عضویت ورودی برای تخمین خاصیت آنتی‌اکسیدانی.

Table 6. Model error value related to different number of input membership functions for estimation of antioxidant activity

No	Membership function	Rules	Membership function type			Gaussian	Combination gaussian	II-shaped
			Triangular	Trapezoidal	Generalized bell			
1	2.2.2	8	6.63	9.42	7.99	7.92	9.25	9.85
2	3.2.2	12	7.03	8.26	9.53	8.87	8.82	8.45
3	2.3.2	12	14.89	22.14	13.49	10.40	21.26	29.92
4	2.2.3	12	12.67	22.61	13.16	10.02	20.23	25.50
6	3.3.2	18	5.99	9.28	6.93	7.83	10.59	8.32
7	3.2.3	18	6.50	13.63	9.25	8.58	13.27	14.31
8	2.3.3	18	17.48	10.50	6.80	25.24	25.33	10.56
11	3.3.3	27	6.40	5.82	6.47	7.11	6.65	6.18

عضویت دوزنقه‌ای است که پارامترهای تابع آن در جدول (۷) لیست شده است.

نتیجه مقایسه سازه‌ها نشان می‌دهد که مدل با ساختار ۳/۳/۳ و ۲۷ قانون فازی کمترین مقدار متوسط خطای نسبی (MRE=5.82%) را دارد. مدل انتخاب‌شده دارای تابع

جدول ۷. پارامترهای تابع عضویت ذوزنقه‌ای

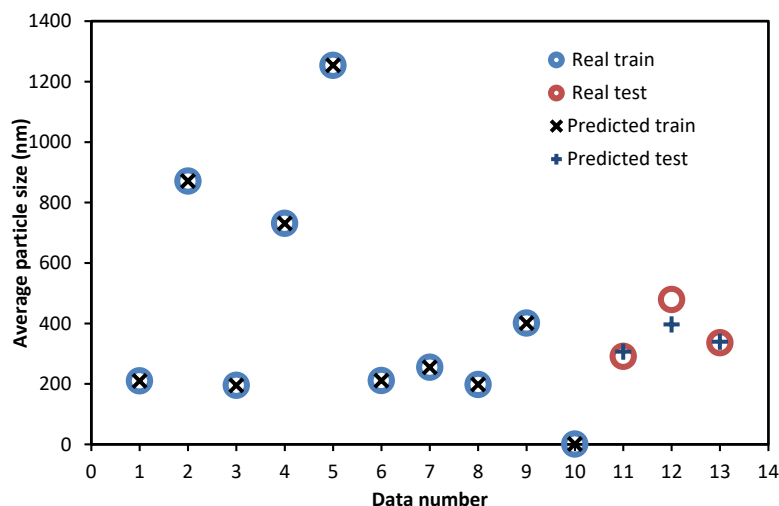
Table 7. Trapezoidal membership function parameters

Membership function	Parameters	Input 1	Input 2	Input 3
MF1	a	-0.175	0.07021	0.3236
	b	-0.075	0.1702	0.4236
	c	0.07021	0.3236	0.575
	d	0.1702	0.4236	0.675
MF2	a	-1.575	0.6748	2.925
	b	-0.675	1.575	3.825
	c	0.6748	2.925	5.175
	d	1.575	3.825	6.075
MF2	a	18.25	20.75	23.25
	b	19.25	21.75	24.25
	c	20.75	23.25	25.75
	d	21.75	24.25	26.75

تابع عضویت ذوزنقه‌ای به صورت زیر تعریف می‌شود:

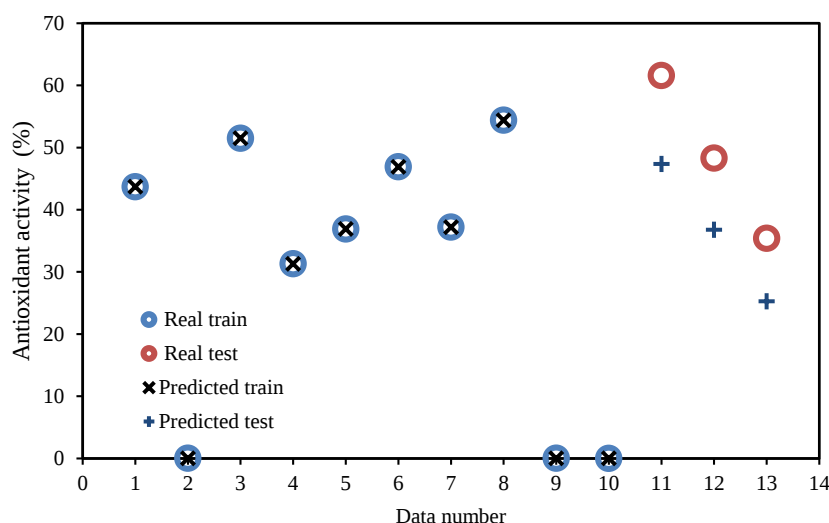
$$f(x) = \begin{cases} 0 & \text{if } x \leq a \\ \frac{x-a}{b-a} & \text{if } a \leq x \leq b \\ 1 & \text{if } b \leq x \leq c \\ \frac{d-x}{d-c} & \text{if } c \leq x \leq d \\ 0 & \text{if } x \geq d \end{cases} \quad (5)$$

در این رابطه a و d به ترتیب کران پایین و بالای تابع هستند و b و c آغاز و پایان ضلع بالایی ذوزنقه را مشخص می‌کنند.



شکل (۸) دقت پیش‌بینی میانگین اندازه ذرات توسط مدل فازی

Fig. 8. Prediction accuracy of average particle size by fuzzy model



شکل ۹. دقت پیش‌بینی خاصیت آنتی‌اکسیدانی توسط مدل فازی

Fig. 9. Prediction accuracy of antioxidant activity by fuzzy model

دقت مناسب، به‌خصوص برای داده‌های ارزیابی (که در مرحله آموزش مدل نقشی نداشته‌اند) بیانگر کیفیت بالای مدل منطق فازی است.

شکل‌های (۸) و (۹) میزان نزدیک بودن مقادیر پیش‌بینی شده و آزمایشی برای مجموعه داده‌های آموزش و ارزیابی را نشان می‌دهد. دقت بالای مدل در تخمین داده‌های هدف با

جدول ۸. قوانین فازی مربوط به مدل برای تخمین میانگین اندازه ذرات

Table 8. Fuzzy rules related to the model to estimate the average particle size

شماره قانون	شرح قانون
1	if (v_1 is v_1 MF1) and (v_2 is v_2 MF1) and (v_3 is v_3 MF1) then ($R_1=23.55 \times v_1 - 256 \times v_2 - 77.47 \times v_3 - 12.4$)
2	if (v_1 is v_1 MF1) and (v_2 is v_2 MF1) and (v_3 is v_3 MF2) then ($R_1=343.9 \times v_1 - 167.9 \times v_2 - 0.2411 \times v_3 + 7.028$)
3	if (v_1 is v_1 MF1) and (v_2 is v_2 MF2) and (v_3 is v_3 MF1) then ($R_1=-472.7 \times v_1 + 204.3 \times v_2 - 18.39 \times v_3 - 11.47$)
4	if (v_1 is v_1 MF1) and (v_2 is v_2 MF2) and (v_3 is v_3 MF2) then ($R_1=-20.18 \times v_1 + 231.2 \times v_2 + 140.6 \times v_3 + 14.06$)
5	if (v_1 is v_1 MF2) and (v_2 is v_2 MF1) and (v_3 is v_3 MF1) then ($R_1=-17.88 \times v_1 + 445.5 \times v_2 + 47.77 \times v_3 + 19.02$)
6	if (v_1 is v_1 MF2) and (v_2 is v_2 MF1) and (v_3 is v_3 MF2) then ($R_1=-406.1 \times v_1 + 73.77 \times v_2 + 60.8 \times v_3 - 10.86$)
7	if (v_1 is v_1 MF2) and (v_2 is v_2 MF2) and (v_3 is v_3 MF1) then ($R_1=555.4 \times v_1 - 402.2 \times v_2 + 85.98 \times v_3 + 9.565$)
8	if (v_1 is v_1 MF2) and (v_2 is v_2 MF2) and (v_3 is v_3 MF2) then ($R_1=17.91 \times v_1 - 123.2 \times v_2 - 169.5 \times v_3 - 10.99$)

جدول ۹. قوانین فازی مربوط به مدل برای تخمین خاصیت آنتی‌اکسیدانی

Table 9. Fuzzy rules related to the model to estimate the antioxidant property

شماره قانون	شرح قانون
1	if (v_1 is v_1 MF1) and (v_2 is v_2 MF1) and (v_3 is v_3 MF1) then ($R_2=0$)
2	if (v_1 is v_1 MF1) and (v_2 is v_2 MF1) and (v_3 is v_3 MF2) then ($R_2=0.01014 \times v_1 + 0.09122 \times v_2 + 1.926 \times v_3 + 0.08108$)
3	if (v_1 is v_1 MF1) and (v_2 is v_2 MF1) and (v_3 is v_3 MF3) then ($R_2=0.01013 \times v_1 + 0.09117 + 0.0002376 \times v_3 + 0.004062$)
4	if (v_1 is v_1 MF1) and (v_2 is v_2 MF2) and (v_3 is v_3 MF1) then ($R_2=0$)
5	if (v_1 is v_1 MF1) and (v_2 is v_2 MF2) and (v_3 is v_3 MF2) then ($R_2=0.01014 \times v_1 - 0.09825 \times v_2 + 0.01073 \times v_3 - 0.003095$)
6	if (v_1 is v_1 MF1) and (v_2 is v_2 MF2) and (v_3 is v_3 MF3) then ($R_2=0.01014 \times v_1 + 0.09123 \times v_2 + 1.926 \times v_3 + 0.0811$)
7	if (v_1 is v_1 MF1) and (v_2 is v_2 MF3) and (v_3 is v_3 MF1) then ($R_2=0.0002039 \times v_2 + 0.0009287 \times v_3 + 0.0000453$)
8	if (v_1 is v_1 MF1) and (v_2 is v_2 MF3) and (v_3 is v_3 MF2) then ($R_2=0$)
9	if (v_1 is v_1 MF1) and (v_2 is v_2 MF3) and (v_3 is v_3 MF3) then ($R_2=0$)
10	if (v_1 is v_1 MF2) and (v_2 is v_2 MF1) and (v_3 is v_3 MF1) then ($R_2=0$)
11	if (v_1 is v_1 MF2) and (v_2 is v_2 MF1) and (v_3 is v_3 MF2) then ($R_2=0.01228 \times v_1 + 0.1106 \times v_2 + 2.334 \times v_3 + 0.09828$)
12	if (v_1 is v_1 MF2) and (v_2 is v_2 MF1) and (v_3 is v_3 MF3) then ($R_2=0.001466 \times v_1 + 0.1105 \times v_2 + 1.262 \times v_3 + 0.05498$)
13	if (v_1 is v_1 MF2) and (v_2 is v_2 MF2) and (v_3 is v_3 MF1) then ($R_2=0.0349 \times v_1 + 0.3141 \times v_2 + 1.978 \times v_3 + 0.09306$)
14	if (v_1 is v_1 MF2) and (v_2 is v_2 MF2) and (v_3 is v_3 MF2) then ($R_2=0.02439 \times v_1 + 0.2195 \times v_2 + 2.262 \times v_3 + 0.1002$)
15	if (v_1 is v_1 MF2) and (v_2 is v_2 MF2) and (v_3 is v_3 MF3) then ($R_2=0.01229 \times v_1 + 0.1106 \times v_2 + 2.334 \times v_3 + 0.09829$)
16	if (v_1 is v_1 MF2) and (v_2 is v_2 MF2) and (v_3 is v_3 MF3) then ($R_2=0.03615 \times v_1 + 0.3363 \times v_2 + 2.078 \times v_3 + 0.09802$)
17	if (v_1 is v_1 MF2) and (v_2 is v_2 MF3) and (v_3 is v_3 MF2) then ($R_2=0.0349 \times v_1 + 0.3141 \times v_2 + 1.978 \times v_3 + 0.09308$)
18	if (v_1 is v_1 MF2) and (v_2 is v_2 MF3) and (v_3 is v_3 MF3) then ($R_2=0$)
19	if (v_1 is v_1 MF3) and (v_2 is v_2 MF1) and (v_3 is v_3 MF1) then ($R_2=0$)
20	if (v_1 is v_1 MF3) and (v_2 is v_2 MF1) and (v_3 is v_3 MF2) then ($R_2=0$)
21	if (v_1 is v_1 MF3) and (v_2 is v_2 MF1) and (v_3 is v_3 MF3) then ($R_2=0.03067 \times v_1 + 1.503 \times v_3 + 0.06135$)
22	if (v_1 is v_1 MF3) and (v_2 is v_2 MF2) and (v_3 is v_3 MF1) then ($R_2=0.03689 \times v_1 + 0.332 \times v_2 + 2.091 \times v_3 + 0.09838$)

23	if (v_1 is v_1 MF3) and (v_2 is v_2 MF2) and (v_3 is v_3 MF2) then ($R_2=0.03687 \times v_1 + 0.3318 \times v_2 + 2.089 \times v_3 + 0.09832$)
24	if (v_1 is v_1 MF3) and (v_2 is v_2 MF2) and (v_3 is v_3 MF3) then ($R_2=0$)
25	if (v_1 is v_1 MF3) and (v_2 is v_2 MF3) and (v_3 is v_3 MF1) then ($R_2=0.0499 \times v_1 + 0.4491 \times v_2 + 2.611 \times v_3 + 0.1244$)
26	if (v_1 is v_1 MF3) and (v_2 is v_2 MF3) and (v_3 is v_3 MF2) then ($R_2=0.0369 \times v_1 + 0.3321 \times v_2 + 2.091 \times v_3 + 0.0984$)
27	if (v_1 is v_1 MF3) and (v_2 is v_2 MF3) and (v_3 is v_3 MF3) then ($R_2=0$)

مختلف فرمولاسیون استفاده شد. نتایج به‌دست‌آمده نشان داد که این روش به‌عنوان یک ابزار پیش‌بینی قدرتمند، توانایی فوق‌العاده‌ای در تخمین دقیق مشخصه‌های نانوامولسیون‌ها دارد. تحلیل‌های آماری نیز نشان دادند که میانگین خطاهای نسبی برای پیش‌بینی میانگین اندازه ذرات و خاصیت آنتی‌اکسیدانی به‌ترتیب برابر با $1/84\%$ و $5/82\%$ بوده است. این مقادیر، نشان‌دهنده دقت بالای روش پیشنهادی برای مدل‌سازی رفتار نانوامولسیون‌ها هستند. در مقایسه با روش طراحی مخلوط که دارای متوسط خطاهای نسبی $14/03\%$ و $12/10\%$ برای پیش‌بینی همان شاخص‌ها بود، واضح است که مدل منطق فازی به‌طور معناداری دقت بیشتری را ارائه می‌دهد. درنهایت، این نتایج تأکید بر این نکته دارد که استفاده از منطق فازی در تحلیل و پیش‌بینی خواص نانوامولسیون‌ها نه‌تنها می‌تواند به بهینه‌سازی فرمولاسیون‌ها کمک کند، بلکه به‌عنوان یک ابزار مؤثر در توسعه تحقیقاتی و صنعتی در این زمینه مطرح است؛ بنابراین پیشنهاد می‌شود که در تحقیقات آینده، مدل‌های منطق فازی به همراه سایر تکنیک‌های مدل‌سازی برای بررسی و پیش‌بینی ویژگی‌های دیگر مواد نانو به‌کار رود.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

جداول (۸) و (۹) قوانین فازی مدل‌های منطق فازی توسعه یافته و پارامترهای بهینه مربوطه را برای هر دو سیستم گزارش می‌کنند. در این جداول v_1 ، v_2 و v_3 به‌ترتیب نشانگر مقدار اسانس، امولسیفایر و آب برحسب میلی‌لیتر بوده و R_1 و R_2 مقادیر خروجی‌های دو مدل هستند.

۴. نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر، شامل دو بخش عمده تولید و بهینه‌سازی فرمولاسیون تولید نانوامولسیون اسانس روغنی کاکوتی با روش طراحی مخلوط و مقایسه آن با روش منطق فازی بود که برای تولید نانوامولسیون از روش آب مادون بحرانی استفاده شد. نتایج نشان داد که نانوامولسیون تولیدشده دارای میانگین اندازه ذرات پایین و خاصیت آنتی‌اکسیدانی بالایی است. استفاده از روش آب مادون بحرانی در تولید نانوامولسیون از لحاظ مصرف انرژی روشی ملایم و کارآمد بوده که منجر به تولید محصولی با پایداری بالا شد. همچنین نتایج حاصل از بهینه‌سازی فرمولاسیون مقادیر مصرفی اسانس، امولسیفایر و آب‌مقطر توسط روش طراحی مخلوط، تولید محصولی باکیفیت و کاربردی بالا را در پی داشت؛ همچنین در این تحقیق، از منطق فازی به‌منظور پیش‌بینی با دقت بالا دو ویژگی مهم نانوامولسیون‌ها، یعنی میانگین اندازه ذرات و خاصیت آنتی‌اکسیدانی، باتوجه به مقادیر

مراجع

- [1] Ahmadi, O. and Jafarizadeh-Malmiri, H. (2021). Intensification process in thyme essential oil nanoemulsion preparation based on subcritical water as green solvent and six different emulsifiers. *Green Process Synth.* 10(1), 430-439. [In person] <https://doi.org/10.1515/gps-2021-0040>
- [2] Ahmadi, O. and Jafarizadeh-Malmiri, H. (2021). Intensification and optimization of the process for thyme oil in water nanoemulsions preparation using subcritical water and xanthan gum. *Z. Phys. Chem.* 235(5), 629-648. [In person] <https://doi.org/10.1515/zpch-2020-0001>
- [3] Ahmadi, O. and Jafarizadeh-Malmiri, H. (2020). Green approach in food nanotechnology based on subcritical water: effects of thyme oil and saponin on characteristics of the prepared oil in water nanoemulsions. *Food Sci. Biotechnol.* 29(6), 783-792. [In person] <https://doi.org/10.1007/s10068-019-00727-0>
- [4] Hazrati, S., Govahi, M., Sedaghat, M., and Kashkooli, A.B. (2020). A comparative study of essential oil profile, antibacterial and antioxidant activities of two cultivated *Ziziphora* species (*Z. clinopodioides* and *Z. tenuior*). *Ind. Crops Prod.* 157, 11294. [In person] <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112942>
- [5] Mazarei, Z. (2023). Chemical Composition and Biological Activity of *Ziziphora clinopodioides* Essential Oil, A Review. *Jundishapur J. Nat. Pharm. Prod.* 18(4), e137776. [In person] <https://doi.org/10.5812/jjnpp-137776>
- [6] Aghababaei, M., Kazemini, H., and Shahavi, M. (2021). Investigating chemical composition of *Zataria multiflora* Boiss and *Ziziphora clinopodioides* essential oils in chitosan nanoemulsion coating on growth of *Aeromonas hydrophila* inoculated in salmon fillets. *Iran. J. Nutr. Sci. Food Technol.* [In person] 16(2), 99-109. <https://doi.org/10.52547/nsft.16.2.99>
- [7] Ahmadi, O. and Jafarizadeh-Malmiri, H. (2020). Effectiveness of soluble oxygen in preparation of thyme oil nanoemulsion-simulation and characterization. *Iran. Chem. Eng. J.* 19(110), 42-53. [In person]. <https://doi.org/10.1001/17355400.1399.19.110.4.0>
- [8] Ahmadi, O. and Jafarizadeh-Malmiri, H. (2021). Simulation of the Preparation of Thyme Essential Oil Nanoemulsion Process Using Sub-critical Water and Evaluation of Its Properties. *Iran. J. Biosyst. Eng.* 51(4), 705-714. [In person]. <https://doi.org/10.22059/ijbse.2019.285553.665203>
- [9] Sayyar, Z. and Jafarizadeh-Malmiri, H. (2024). Enhancing the efficacy of nano-curcumin on cancer cells through mixture design optimization of three emulsifiers. *BMC Chem.* 18(1), 62. [In person] <https://doi.org/10.1186/s13065-024-01160-z>
- [10] Elkholy, N.S., Hariri, M.L.M., Mohammed, H.S., and Shafaa, M.W. (2023). Lutein and β - carotene characterization in free and nanodispersion forms in terms of antioxidant activity and cytotoxicity. *J. Pharm. Innov.* 18(4), 1727-1744. [In person] <https://doi.org/10.1007/s12247-023-09745-2>
- [11] Trach, R., Trach, Y., Kiersnowska, A., Markiewicz, A., Lendo-Siwicka, M., and Rusakov, K. (2022). A study of assessment and prediction of water quality index using fuzzy logic and ANN models. *Sustainability.* 14(9), 5656. <https://doi.org/10.3390/su14095656>
- [12] Magalhães, B., Gaspar, P.D., Corceiro, A., João, L., and Bumba, C. (2022). Fuzzy Logic Decision Support System to predict peaches marketable period at highest quality. *Climate.* 10(3), 29. <https://doi.org/10.3390/cli10030029>
- [13] Dhar, R., Bhalerao, P.P., and Chakraborty, S. (2021). Formulation of a mixed fruit beverage using fuzzy logic optimization of sensory data and designing its batch thermal pasteurization process. *J. Food Sci.* 86(2), 463-474. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15583>
- [14] Kandavalli, S.R., Sundramurthy, V.P., Krishnasamy, V.D., Prasad, G.N.R., Kasi, U.K., Rajesh, S., Rajesh Kumar, B., Selvaraju, M., Kadaikunnan, S., and Khaled, J.M. (2024). Bioresin based hybrid green composite preparation using *Holoptelea integrifolia* fibers reinforced by *Ziziphus jujuba* seed particles, a fuzzy logic assisted optimization of mechanical behaviour. *Z. Phys. Chem.* 238(3), 1-15. <https://doi.org/10.1515/zpch-2024-0837>
- [15] Aqababai, M., Kazemini, H.R., & Shahoui, M.H. (2020). Studying the effect of chitosan nanoemulsion coating containing scacothiol on the growth of *Aeromonas hydrophila* bacteria inoculated in salmon



- fillets stored in a refrigerated environment. In: *Proceedings of the 3rd International Conference on Interdisciplinary Studies in Food Industry and Nutrition Sciences in Iran*, Tehran, Iran. [In persion]
- [16] Yazdani, H., Amani, A., Besharati, M., Taheri, M., and Marjani, A. (2022). Evaluation of chemical compositions and comparison of antibacterial activity of essential oil and nanoemulsion containing essential oil of *Ziziphora clinopodioides*. *J. North Khorasan Univ. Med. Sci.* 14(3), 70-77. [In persion]. <https://doi.org/10.32592/nkums.14.3.70>
- [17] Ahmadi, O. and Jafarizadeh-Malmiri, H. (2020). Mass Transfer Modeling in the Process of Thyme Essential Oil Extraction and Evaluation of Physico-Chemical Properties. *Iran. Chem. Eng. J.* 19(109), 27-36. [In persion]. <https://doi.org/10.1001/17355400.1399.19.109.2.6>
- [18] Jafarizadeh-Malmiri, H., Anarjan, N., and Berenjian, A. (2022). Developing three-component ginger-cinnamon-cardamom composite essential oil nanoemulsion as natural food preservatives. *Environ. Res.* 204, 112133. [In persion] <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112133>
- [19] Yeddes, W., Djebali, K., Wannes, W.A., Horchani-Naifer, K., Hammami, M., Younes, I., and Tounsi, M.S. (2020). Gelatin-chitosan-pectin films incorporated with rosemary essential oil, Optimized formulation using mixture design and response surface methodology. *Int. J. Biol. Macromol.* 154, 92-103. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.092>
- [20] Mirzakhani, L., Jafarizadeh-Malmiri, H., and Ahmadi, O. (2024). Three accelerated methods based on microwave, hydrothermal and conventional heating in the green synthesis of selenium nanoparticles using garlic aqueous extract: Screening and characterization. *Nano-Struct. Nano-Objects.* 38: 101162. [In persion] <https://doi.org/10.1016/j.nanoso.2024.101162>
- [21] Ali, O.A.M., Ali, A.Y., and Sumait, B.S. (2015). Comparison between the effects of different types of membership functions on fuzzy logic controller performance. *Int. J. Emerg. Eng. Res. Technol.* 76, 76-83. [In persion]
- [22] Jang, J.-S.J.I.t.o.s., man, and cybernetics. (1993). ANFIS: adaptive-network-based fuzzy inference system. *IEEE Trans. Syst. Man Cybern.* 23(3), 665-685. <https://doi.org/10.1109/21.256541>