

Nghiên cứu phát triển bộ điều khiển học lặp cho hệ thống tạo vi giọt chất lỏng theo yêu cầu (droplet-on-demand)

Trần Thanh Hằng¹, Trần Như Chí¹, Lê Văn Chiêu², Bùi Thanh Tùng¹, Nguyễn Thị Thanh Vân^{1*}

¹Trường Đại học Công nghệ, Đại học Quốc gia Hà Nội
²Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội

Ngày nhận bài 16/5/2022; ngày chuyển phản biện 19/5/2022; ngày nhận phản biện 3/6/2022; ngày chấp nhận đăng 7/6/2022

Tóm tắt:

Sự phát triển của hệ thống vận chuyển thuốc và hóa chất vào trong cơ thể đòi hỏi độ chính xác cao nhằm nâng cao hiệu quả và giảm độc tính cùng với các tác dụng phụ của thuốc. Để tạo ra các giọt chất lỏng kích thước chính xác, công nghệ vi lỏng (microfluidic) được biết đến như là phương pháp hiệu quả nhất. Trong nghiên cứu này, các tác giả đã phát triển một thiết bị tạo giọt với kích thước mong muốn sử dụng bộ điều khiển học lặp (Iterative learning control - ILC) thay đổi giá trị điều khiển dựa trên sai số đo được sau các lần thử nghiệm trước đó và tạo ra kích thước giọt mong muốn trong kênh vi lỏng tiếp giáp chữ Y dựa trên công nghệ vi lỏng. Hoạt động của ILC đã được kiểm chứng thông qua các thử nghiệm tạo giọt theo yêu cầu về thể tích. Kết quả chỉ ra rằng, hệ thống có thể tạo ra giọt với thể tích mong muốn sau 6-7 lần lặp. Những kết quả đạt được thể hiện sự phù hợp của việc tích hợp bộ học lặp trong hệ thống tạo vi giọt theo kích thước yêu cầu. Hệ thống có thể được hoàn thiện để sử dụng trong các hệ như truyền thuốc hay trộn hóa chất.

Từ khóa: bộ điều khiển học lặp (ILC), hệ thống tạo giọt theo yêu cầu, hệ thống vi lỏng, kênh tiếp giáp chữ Y.

Chỉ số phân loại: 2.6

Đặt vấn đề

Một trong những vấn đề trong việc tiêm thuốc, nhất là hóa trị liệu trong điều trị các bệnh hiểm nghèo như ung thư là kiểm soát liều lượng thuốc sử dụng. Thuốc được truyền quá liều lượng vào cơ thể có thể gây ảnh hưởng đến toàn bộ cơ thể chứ không chỉ là các bộ phận, tế bào bị bệnh, dẫn đến việc điều trị không những không đạt hiệu quả mà nhiều khi còn gây ảnh hưởng không tốt đến sức khỏe bệnh nhân. Với sự phát triển của khoa học và công nghệ, nhất là công nghệ vi cơ điện tử (MEMS), các nhà khoa học đã nghiên cứu phát triển các hệ thống dẫn thuốc tác động hướng đích giúp đưa thuốc vào cơ thể con người và tác động trực tiếp vào các bộ phận bị bệnh xác định, giúp tăng hiệu quả điều trị. Trong các ứng dụng vận chuyển thuốc này, ngoài vấn đề làm sao để thuốc được vận chuyển đến đúng vị trí cần tác dụng, việc điều khiển được chính xác các thành phần thuốc nhằm tối ưu hóa việc điều trị có ý nghĩa vô cùng quan trọng.

Việc sử dụng vi giọt (micro droplet) cho các ứng dụng dẫn thuốc mang lại nhiều ưu điểm như giảm lượng thuốc thử và chất thải, chi phí chế tạo thấp, rút ngắn thời gian phân tích, xét nghiệm thông lượng cao với độ nhạy tốt và khả năng tích hợp nhiều tác vụ trên cùng một thiết bị thay vì thực hiện nhiều bước khác nhau riêng biệt. Vi giọt đã nổi lên như một công cụ đa năng ứng dụng trong các lĩnh vực khác nhau như chế tạo thực phẩm [1], đệm tế bào [2], tổng hợp tế bào và kỹ thuật mô [3]. Ngoài ra, hóa sinh trong vi giọt, vi nang tự tạo giọt [4, 5], thiết bị phân phối thuốc và phân tử thuốc [6], vi giọt trong hệ thống vi lỏng như các lò phản ứng vi sinh hóa sinh học là những ứng dụng đầy hứa hẹn của kỹ thuật tạo vi giọt.

Trong nghiên cứu này, vi giọt được tạo ra trong dòng chảy liên tục bằng phương pháp dòng chảy tập trung (flow-focusing) sử

dụng cấu trúc kênh vi lưu đang cho thấy được nhiều tiềm năng [7]. Với hệ thống tạo giọt kênh vi lưu này, một hệ thống điều khiển đặc thù cần được nghiên cứu, phát triển để nâng cao độ chính xác của kích thước giọt được tạo ra. Đồng thời, hệ thống có thể điều chỉnh kích thước giọt theo như yêu cầu. Nhiều phương pháp đã được nghiên cứu và phát triển. Bằng cách phân tích quá trình tạo giọt, mối quan hệ giữa kích thước giọt và tỷ lệ tốc độ dòng chảy đã được nghiên cứu [8]. Z. Liu và cs (2021) [9] đã cho thấy ảnh hưởng của tỷ lệ độ nhớt đối với kích thước giọt. Bên cạnh đó, bộ điều khiển tỷ lệ - tích phân - đạo hàm (Proportional integral derivative - PID) [10] hay bộ điều khiển sử dụng học máy (Machine learning) [11] cũng được đưa vào sử dụng, kích thước của giọt được điều chỉnh dựa trên sơ đồ điều khiển phản hồi vòng kín. Tuy những nghiên cứu này giải quyết một phần vấn đề kiểm soát kích thước của các giọt, nhưng tất cả phụ thuộc vào độ chính xác của mô hình. Nếu mô hình này thiếu chính xác, hiệu suất điều khiển của bộ điều khiển phản hồi dựa trên mô hình sẽ kém hiệu quả, thậm chí dẫn đến sự mất ổn định của toàn hệ thống [12]. Để phát triển được hệ thống này, kiến thức về hình học của kênh hay hiểu được đặc tính chất lỏng là rất quan trọng. Bên cạnh đó, đối với các hệ thống kênh vi lưu, việc điều khiển tự động gặp khó khăn do cần tích hợp các cảm biến vào hệ thống để lấy thông tin và phản hồi về hệ thống điều khiển. Việc này đòi hỏi các quy trình chế tạo phức tạp cho các vi cảm biến, trong khi các cảm biến thông thường trên thị trường thì không thể tích hợp vào hệ thống được do không tương thích về kích thước.

Để giải quyết vấn đề nêu trên, ILC đã được nghiên cứu sử dụng. ILC hoạt động dựa trên lý thuyết điều khiển phản hồi mà không cần thiết phải có kiến thức trước về nguyên lý làm việc của chất lỏng hay cấu trúc và hạn chế các sai số do điều kiện ngoài.

*Tác giả liên hệ: Email: vanntt@ynu.edu.vn

Development of an iterative learning control for the microfluidic droplet-on-demand generation system

Thanh Hang Tran¹, Nhu Chi Tran¹, Van Chieu Le²,
Thanh Tung Bui¹, Thi Thanh Van Nguyen^{1*}

¹VNU University of Engineering and Technology, Vietnam National University, Hanoi

²VNU Hanoi University of Science, Vietnam National University, Hanoi

Received 16 May 2022; revised 3 June 2022; accepted 7 June 2022

Abstract:

The development of systems to deliver drugs and chemicals into the body requires high accuracy to improve efficiency and reduce toxicity and adverse effects of drugs. In order to generate microdroplets, microfluidic technology is emerged as one of the most effective methods. In this paper, the authors proposed a droplet-on-demand generation system based on the Y-junction microfluidic structure with the generated droplet sizes adjusted by the iterative learning control (ILC) method. The ILC can modify the current control input based on the error information measured during earlier experimental procedures, resulting in the desired droplet size in the proposed Y-junction microfluidic channel. The effectiveness of the ILC method was validated by experiments. The obtained results showed that the proposed system can generate the required droplet size after 6 to 7 iterations. The results also proved the potential of integrating the ILC technique in the microdroplet generation system. The proposed system can be extended to apply in the drug delivery systems for patients in hospitals or chemical mixing systems.

Keywords: droplet-on-demand, iterative learning control (ILC), microfluidic system, Y-junction channel.

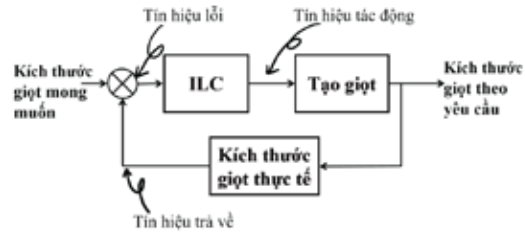
Classification number: 2.6

Thông qua quá trình lặp, tín hiệu điều khiển đầu vào được hiệu chỉnh dựa trên tín hiệu sai lệch của đầu ra hệ thống và yêu cầu đã cho, đồng thời tạo ra tín hiệu điều khiển mới [13, 14]. Vì vậy, khi kết hợp bộ điều khiển với hệ thống tạo vi giọt, kích thước giọt tạo ra có thể được điều khiển một cách đơn giản nhưng vẫn đạt được yêu cầu mong muốn.

Nội dung nghiên cứu

Bộ học lặp là một kỹ thuật điều khiển đơn giản, hiệu quả, có thể giảm dần các lỗi theo dõi và cải thiện hiệu suất hệ thống thông qua việc học lặp. Mục tiêu của ILC là tạo ra một tín hiệu chuyển tiếp để theo dõi một tham chiếu cụ thể hoặc để loại bỏ một tín hiệu

những lặp lại. ILC mang tính chất dự đoán và có thể bù đắp cho các tín hiệu ngoại sinh, ví dụ như tín hiệu nhiễu có tính lặp lại bằng cách học từ những lần lặp trước đó. ILC không cần biết trước hoặc đo các tín hiệu ngoại sinh mà chỉ cần các tín hiệu này xuất hiện sau mỗi lần lặp. Nguyên lý hoạt động của hệ thống được miêu tả ở hình 1.



Hình 1. Sơ đồ khối của hệ thống đề xuất.

Để đạt được độ chính xác trong điều khiển giọt, kiến trúc của ILC được thiết lập như sau: u_k, y_k lần lượt biểu diễn tín hiệu đầu vào và đầu ra của hệ thống ILC, với k là chỉ số lần lặp lại. Với y_r là đầu ra mong muốn (kích thước mong muốn của giọt). Ta có u_k tại lần lặp thứ k thể hiện sự tương ứng với đáp ứng y_k tương ứng của hệ thống, các dữ liệu này sẽ được lưu lại trong bộ nhớ của bộ học lặp. Sau đó, từ sai số giữa đầu ra thực và đầu ra mong muốn, một tín hiệu đầu vào u_{k+1} sẽ được tính toán và cập nhật dựa trên luật điều khiển. Nhiệm vụ quan trọng ở đây là thiết kế bộ ILC sao cho y_k dần hội tụ với đầu ra mong muốn y_r khi mỗi lần k tăng.

Giả sử có quan hệ ánh xạ giữa tín hiệu đầu vào và tín hiệu đầu ra như sau:

$$y = f(u) \tag{1}$$

Để tìm được tốc độ bơm u_r thỏa mãn phương trình $y_r = f(u_r)$, một luật điều khiển chung có thể được quy ước như sau:

$$\begin{cases} u_{k+1} = u_k + U(e_k) \\ e_k = y_r - y_k \end{cases} \tag{2}$$

trong đó: e_k thể hiện sai số trong lần lặp k ; $U(*)$ là hàm học lặp.

Mục đích của bài toán là thiết kế luật học lặp sao cho hệ thống có thể theo sát được đầu ra mong muốn. Một bộ học lặp được cho là hội tụ khi sai số giữa đầu ra thực và đầu ra mong muốn có thể tiến tới 0, hay e_k tiến tới 0 với k tiến tới vô cùng.

Một luật ILC đơn giản được thiết lập cho hệ thống như sau:

$$u_{k+1} = u_k + qe_k \tag{3}$$

với q là hệ số học lặp. Để chứng minh q thỏa mãn sự hội tụ của hệ thống, ta xét β_L, β_u lần lượt là cận dưới và cận trên của hàm gradient $f_u \triangleq \frac{\partial f}{\partial u}$, với $\beta_L > 0$ do hạn chế về tính chất vật lý của hệ vi lưu.

$$\begin{aligned} e_{k+1} &= y_r - y_{k+1} \\ &= e_k - [f(u_{k+1}) - f(u_k)] \\ &= e_k - f_u(u_k^*) \times q \times e_k \\ &= [1 - q \times f_u(u_k^*)] \times e_k \end{aligned} \tag{4}$$

trong đó: u_k^* được xác định bởi phương trình sau:

$$f(u_{k+1}) - f(u_k) = f_u(u_k^*)(u_{k+1} - u_k) \quad (5)$$

Vì hệ số học lặp q và hàm gradient f_u thỏa mãn các điều kiện sau:

$$\begin{cases} 0 < q < \frac{2}{\beta_U} \\ 0 < \beta_L < f_u(u_k^*) < \beta_U \end{cases} \quad (6)$$

Theo đó, ta có:

$$|1 - q \times f_u(u_k^*)| < 1 \quad (7)$$

Vì vậy, từ phương trình (6) ta có:

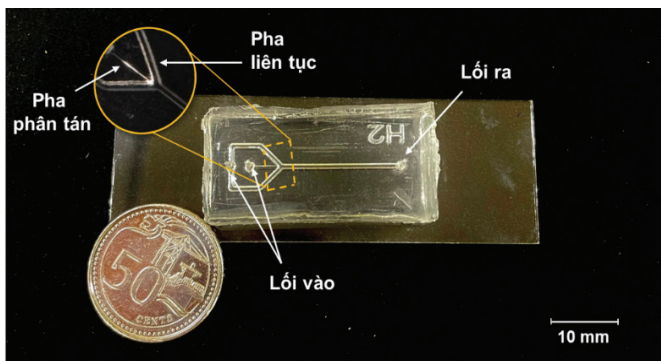
$$(e_{k+1}/e_k) < 1 \text{ hay } \lim_{k \rightarrow \infty} e_k = 0 \quad (8)$$

Hệ quả là tín hiệu lỗi của hệ thống đã bị loại bỏ, hay nói cách khác, sự hội tụ của hệ thống ILC đã được đảm bảo. Thông thường, hệ số học lặp a có thể được đặt như sau:

$$q = \text{sat} \frac{u_k - u_{k-1}}{y_k - y_{k-1}} \quad (9)$$

Tiến hành thực nghiệm

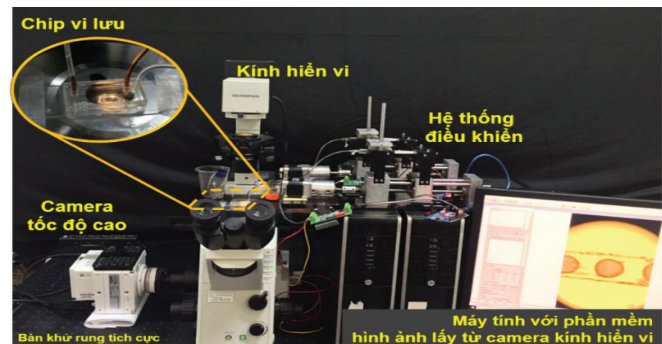
Chuẩn bị mẫu: Để chế tạo kênh dẫn vi lưu, phần mềm Solidworks đã được sử dụng để xây dựng thiết kế khuôn cho kênh dẫn kết hợp máy in 3D Stratasys Objet500 Connex3 để tạo ra khuôn. Các kênh vi lỏng được chế tạo bằng kỹ thuật đúc với vật liệu Poly (dimethylsiloxane) (PDMS, Sylgard-184 Silicone Elastomer Kit, Dow Corning, Midland, MI, Mỹ). Đầu tiên, hỗn hợp polyme và chất đóng rắn sẽ được trộn theo tỷ lệ trọng lượng 10:1 và khuấy kỹ trước khi đổ vào khuôn. Hỗn hợp PDMS được cho vào bình hút chân không cho đến khi không còn bọt khí, sau đó được gia nhiệt ở 65°C trong 2 giờ, làm nguội đến nhiệt độ phòng, rồi lấy ra khỏi khuôn. Tiếp theo, để tạo thành đầu vào/đầu ra của kênh vi lỏng, kênh dẫn được đục lỗ thủ công bằng thiết bị đục có đường kính 1,6 mm. Cuối cùng, để gắn lớp PDMS và để thủy tinh, 2 lớp này phải được xử lý bề mặt trong buồng plasma oxy (Model PDC-32G, Harrick Plasma Corp., Ithaca, Mỹ), sau đó được gắn vào nhau và nung ở 90°C trong 2 giờ để liên kết 2 lớp. Kết quả, một con chip vi lưu hoàn chỉnh đã được chế tạo bằng phương pháp tạo mẫu nhanh với kích thước của kênh pha phân tán bao gồm chiều rộng 100 μm và chiều cao 100 μm , còn kích thước của các



Hình 2. Chip vi lưu đã được chế tạo hoàn chỉnh.

kênh tiếp giáp chữ Y (pha liên tục) có chiều rộng 600 μm và chiều cao 600 μm (hình 2). Quy trình chế tạo và kết quả thử nghiệm đánh giá hoạt động của chip vi lưu này đã được báo cáo trong các công bố trước đó của nhóm [7].

Thiết lập hệ đo: Ba thiết bị chính đã được sử dụng trong thiết lập đo lường, bao gồm máy bơm ống tiêm, kính hiển vi và máy tính với phần mềm hình ảnh kết nối với kính hiển vi. Hình 3 mô tả hệ đo lường thực nghiệm được thiết lập. Hai mẫu dung dịch được chuẩn bị để phân tích hoạt động tạo giọt của cấu trúc đề xuất được chế tạo. Nước nhuộm thực phẩm màu nâu sử dụng cho pha phân tán và dầu ăn thực vật được sử dụng làm pha liên tục. Dòng nước và dầu được truyền vào các kênh chất lỏng và được kiểm soát bằng cách sử dụng một máy bơm tiêm. Cơ chế hoạt động của bơm sử dụng vít me và động cơ bước cho phép điều khiển dòng chất lỏng chuyển động thẳng với dòng phân phối chậm chính xác. Máy bơm tiêm với hai kênh bơm riêng lẻ hoạt động song song được điều khiển để truyền các tốc độ dòng chảy khác nhau của hai pha chất lỏng. Trong nghiên cứu này, tốc độ dòng chảy của dòng nước được cố định ở 50 $\mu\text{l}/\text{phút}$, trong khi đó tốc độ dòng chảy của dòng dầu được tự động thay đổi từ 70 đến 500 $\mu\text{l}/\text{phút}$ để tạo giọt có kích thước theo yêu cầu của người dùng cũng như đề xuất thiết kế. Sự hình thành và chuyển động của các vi giọt trong kênh chất lỏng được quan sát và ghi lại bằng kính hiển vi quang học soi ngược (Model Olympus IX71, Olympus, Nhật Bản) và một hệ thống camera màu tốc độ cao (Model Phantom VEO-710L-72G-C, Phantom, Mỹ). Hình ảnh của các vi giọt hình thành đã được chụp bằng phần mềm điều khiển camera (Phantom camera control software 3.5, Phantom, Mỹ) và kích thước của các vi giọt nhỏ được tính bằng cách sử dụng phép đo tích hợp của phần mềm xử lý ảnh ImageJ.



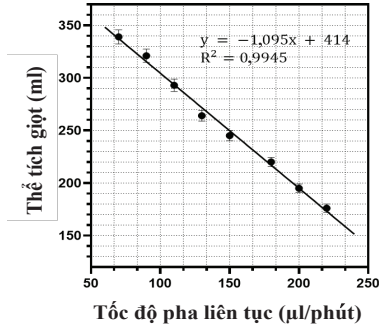
Hình 3. Thiết lập hệ đo khảo sát hoạt động của hệ thống.

Kết quả và bàn luận

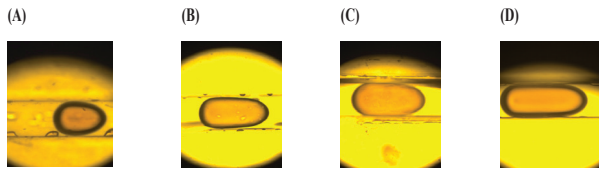
Thực nghiệm khảo sát kích thước tạo giọt với các tốc độ khác nhau

Thí nghiệm được tiến hành với cố định kênh nước ở tốc độ dòng 50 $\mu\text{l}/\text{phút}$ và kênh dầu chảy với tốc độ trong khoảng 70-240 $\mu\text{l}/\text{phút}$, kết quả cho thấy, vi giọt được tạo thành công trên chip chế tạo được đề xuất với thể tích giọt tạo ra từ 115 đến 340 nl. Thí nghiệm cho thấy, các hiện tượng khác nhau xảy ra dưới tác động tốc độ khác nhau của pha dầu. Lực nhớt của pha liên tục và lực căng bề mặt của pha phân tán gây nên ảnh hưởng lớn đến kích thước của các vi giọt

cũng như hình thái của chúng. Bằng cách thay đổi tốc độ dòng chảy của pha liên tục, kích thước của các giọt có thể được kiểm soát tạo ra được thể tích giọt khác nhau (hình 4). Hình ảnh giọt thực tế với các kích thước khác nhau được trình bày ở hình 5.



Hình 4. Kết quả sự phụ thuộc của thể tích giọt vào tốc độ của pha liên tục.



Hình 5. Hình ảnh giọt thực tế quan sát dưới kính hiển vi với các kích thước khác nhau: 180 nl (A), 245 nl (B), 310 nl (C) và 395 nl (D).

Từ kết quả thực nghiệm, mối quan hệ giữa thể tích của giọt y và tốc độ kênh dầu x đã được xây dựng sử dụng phương pháp hồi quy tuyến tính biểu diễn trong công thức (9) với hệ số tương quan $R^2=0,9945$:

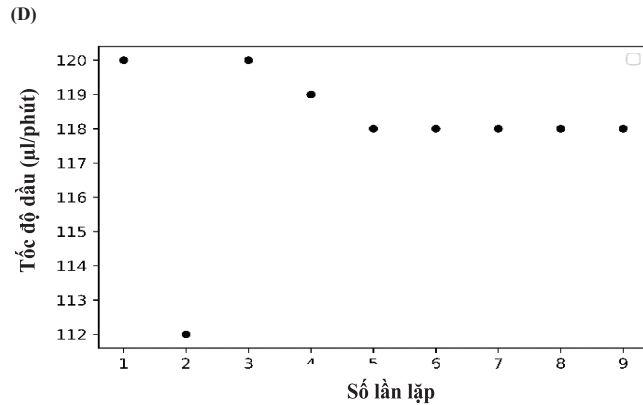
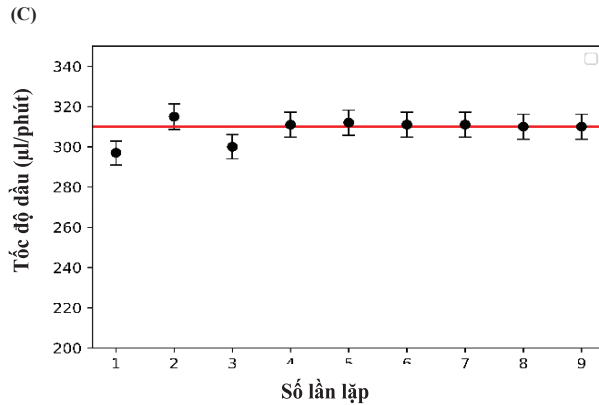
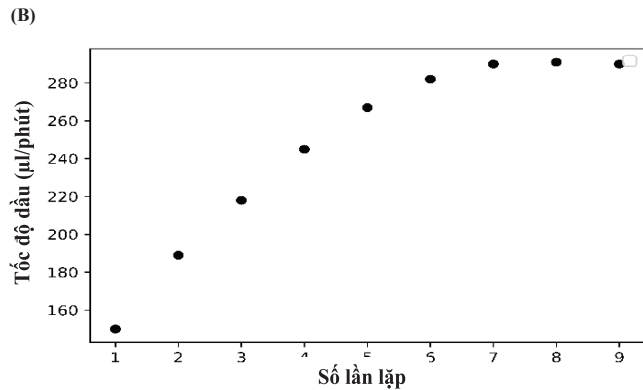
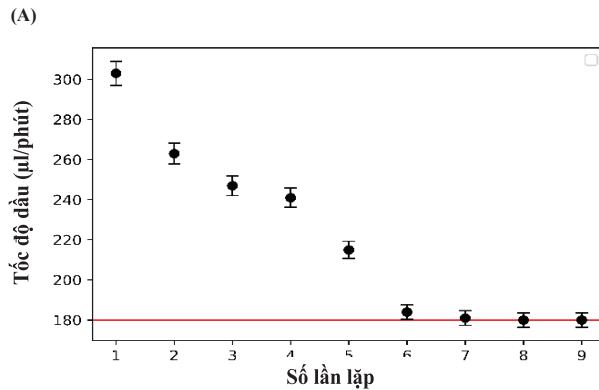
$$y = -1,095x + 414 \tag{10}$$

Đồng thời, kết hợp phương trình (9), xác định được hệ số học lặp $q=0,913$.

Khảo sát hoạt động ILC

Tiến hành thí nghiệm và quan sát sự thay đổi của tốc độ dầu và thể tích giọt được tạo ra. Thông qua bộ điều khiển ILC, ta thấy sự hội tụ sai số của hệ thống tiến dần tới 0, tức thể tích giọt tạo ra tiến tới thể tích giọt mong muốn. Thể tích đo được của giọt là tín hiệu phản hồi để điều khiển tìm ra sự sai khác (sai số) với thể tích giọt yêu cầu và đưa ra tín hiệu tác động để tạo giọt trong vòng lặp kế tiếp.

Hoạt động của hệ thống điều khiển được kiểm tra thông qua các thí nghiệm tạo giọt với hai trường hợp thể tích giọt khác nhau theo yêu cầu, tương ứng là 180 và 310 nl. Các kết quả thu được được thể hiện ở hình 6. Hình 6A là kết quả thể tích giọt thực tế tạo được của trường hợp thể tích giọt mong muốn là 180 nl, tương ứng với tốc độ dầu thay đổi sau mỗi lần lặp của



Hình 6. Trường hợp các kích thước giọt yêu cầu khác nhau và tốc độ bơm tương ứng được xác định qua ILC: 180 nl (A, B), 310 nl (C, D).

bộ điều khiển ILC ở hình 6B. Kết quả tương tự cho trường hợp kích thước giọt mong muốn là 310 nl được cho ở hình 6C và 6D. Các kết quả thu được cho thấy, khi bắt đầu thử nghiệm, có sự sai lệch đáng kể giữa thể tích giọt đo được và thể tích giọt mong muốn. Tuy nhiên, khi số lần lặp lại được tăng lên, độ lệch sẽ nhỏ dần, kích thước giọt tiến tới kích thước mong muốn.

Quan sát kết quả từ hệ thống đề xuất, kích thước giọt đo thực và kích thước mong muốn cuối cùng đều thể hiện được sự nhất quán sau một số vòng lặp xác định. Kích thước vi giọt được tạo ra sau lần lặp thứ 6 và 7 có xu hướng tiến gần tới kích thước mong muốn đã thiết lập ban đầu, tốc độ dòng ở các lần lặp cuối cùng xấp xỉ một giá trị xác định. Trong nghiên cứu này, với mục đích tạo vi giọt kích thước nhỏ cho bài toán trộn thuốc tỷ lệ chính xác, kích thước giọt tạo ra trong khoảng vài trăm nano-lit. Bộ điều khiển hoàn toàn có thể mở rộng dải làm việc cho các giọt kích thước/thể tích lớn hơn. Khi đó, mối quan hệ giữa thể tích giọt vào tốc độ của pha liên tục có thể sẽ không còn là quan hệ tuyến tính. Trường hợp đó, số liệu thực nghiệm trên hình 4 sẽ được thu thập mở rộng dải đo và thực hiện tuyến tính hóa từng đoạn tương ứng với các dải thể tích vi giọt khác nhau.

Các kết quả ban đầu đã cho thấy ILC đem lại những ưu điểm vượt trội. Bộ điều khiển có thể hiệu chỉnh tín hiệu điều khiển thông qua thông tin thí nghiệm trước đó và cải thiện độ chính xác của hệ thống điều khiển. So với các cơ chế điều khiển khác, hệ thống điều khiển được đề xuất không yêu cầu sử dụng mối quan hệ mô hình cụ thể giữa tỷ lệ tốc độ dòng chất lỏng hai pha và thể tích giọt hay kiến thức sâu về mô hình toán học của kênh vi lưu, cho thấy sự đơn giản, linh hoạt và dễ thực hiện trong thực tế và môi trường thực nghiệm.

Kết luận

Trong bài báo này, hệ thống tạo giọt theo yêu cầu dựa trên ILC đã được nghiên cứu phát triển. Hoạt động của ILC đề xuất đã được kiểm chứng bằng thực nghiệm. Kết quả chỉ ra rằng, hệ thống có thể tạo ra các vi giọt chất lỏng với thể tích mong muốn sau 6-7 lần lặp. Những kết quả đạt được thể hiện sự phù hợp của việc tích hợp bộ học lặp trong hệ thống tạo vi giọt theo kích thước yêu cầu. Các kết quả đạt được cho thấy khả năng kiểm soát chính xác thể tích giọt được tạo ra dựa trên phương pháp học lặp đã đề xuất, cung cấp hỗ trợ lý thuyết cho các nghiên cứu sâu hơn trong lĩnh vực sinh học và y học.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Trường Đại học Công nghệ, Đại học Quốc gia Hà Nội trong đề tài mã số CN21.03. Nhóm tác giả xin trân trọng cảm ơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] D. Guzey, D.J. McClements (2006), "Formation, stability and properties of multilayer emulsions for application in the food industry", *Adv. Colloid Interface Sci.*, **128(130)**, pp.227-248, DOI: 10.1016/j.cis.2006.11.021.
- [2] S. Mashaghi, A. Abbaspourrad, D.A. Weitz, A.M. Van Oijen (2016), "Droplet microfluidics: A tool for biology, chemistry and nanotechnology", *TrAC - Trends Anal. Chem.*, **82**, pp.118-125, DOI: 10.1016/j.trac.2016.05.019.
- [3] R. Samanipour, Z. Wang, A. Ahmadi, K. Kim (2016), "Experimental and computational study of microfluidic flow-focusing generation of gelatin methacrylate hydrogel droplets", *J. Appl. Polym. Sci.*, **133(29)**, pp.24-26, DOI: 10.1002/app.43701.
- [4] T.Y. Lee, T.M. Choi, T.S. Shim, et al. (2016), "Microfluidic production of multiple emulsions and functional microcapsules", *Lab Chip*, **16(18)**, pp.3415-3440, DOI: 10.1039/c6lc00809g.
- [5] Sujit S. Datta, Alireza Abbaspourrad, Esther Amstad, et al. (2014), "25th anniversary article: Double emulsion templated solid microcapsules: Mechanics and controlled release", *Adv. Mater.*, **26(14)**, pp.2205-2218, DOI: 10.1002/adma.201305119.
- [6] W. Chou, P. Lee, C. Yang, W. Huang (2015), "Recent advances in applications of droplet microfluidics", *Micromachines*, **6(9)**, pp.1249-1271, DOI: 10.3390/mi6091249.
- [7] L.P. Xuan, T.T. Bui, T.C. Duc, et al. (2020), "Development of a microfluidic flow-focusing droplet generating device utilising rapid prototyping technique", *Int. J. Nanotechnol.*, **17(7-10)**, DOI: 10.1504/IJNT.2020.111335.
- [8] L. Do Quang, H.T. Thanh, T.V. Quoc, et al. (2019), "Development of a flow focusing droplet generation microfluidic system based on rapid prototyping Technique", *Proceeding of The 7th International Workshop on Nanotechnology and Application - IWNA 2019*.
- [9] Z. Liu, M. Chai, X. Chen, et al. (2021), "Emulsification in a microfluidic flow-focusing device: Effect of the dispersed phase viscosity", *Fuel*, **283**, DOI: 10.1016/j.fuel.2020.119229.
- [10] S. Motaghi, M. Nazari, M. Nazari, et al. (2021), "Control of droplet size in a two-phase microchannel using PID controller: A novel experimental study", *Amirkabir (Journal of Science and Technology)*, **53(7)**, pp.2020-2022, DOI: 10.22060/MEJ.2020.18250.6783.
- [11] A. Lashkaripour, J. Lippai, D.M. Densmore (2021), "Machine learning enables design automation of microfluidic flow-focusing droplet generation", *Nat. Commun.*, **12(1)**, pp.634-676, DOI: 10.1038/s41467-020-20284-z.
- [12] W. He, X. He, M. Zou, H. Li (2019), "PDE model-based boundary control design for a flexible robotic manipulator with input backlash", *IEEE Trans. Control Syst. Technol.*, **27(2)**, pp.790-797, DOI: 10.1109/TCST.2017.2780055.
- [13] M. Uchiyama (1978), "Formation of high-speed motion pattern of a mechanical arm by trial", *Trans. Soc. Instrum. Control Eng.*, **14(6)**, pp.706-712, DOI: 10.9746/sicetr1965.14.706.
- [14] S. Arimoto, S. Kawamura, F. Miyazaki (1984), "Bettering operation of robots by learning" *J. Robot. Syst.*, **1(2)**, pp.123-140, DOI: 10.1002/rob.4620010203.