

듀얼 시린지펌프를 이용한 비손상 세포외 소포 분리법

이재혁*,** · 서보성** · 홍정표** · 이정원** · 정인화*†

Non-Damaging Extracellular Vesicle Isolation Method Using a Dual Syringe Pump

Jaehyuk Lee*,**, Bosung Seo**, Jeongpyo Hong**, Jungwon Lee**, Inhwa Jung*†

Key Words : 연동펌프(Peristaltic pump), 시린지펌프(Syringe pump), 세포외 소포(Extra-cellular vesicles), 여과(filtration)

ABSTRACT

The study investigates the filtration performance of a newly developed dual syringe pump, comparing it with a commercial peristaltic pump for micro-particle separation, such as extracellular vesicles (EVs). Using HCT116 cell culture medium, the peristaltic pump caused an increase in particle size distribution during extended circulation, indicating sample aggregation over time. This was reflected in significant increases in D10, D50, and D90 values, showing the broadening of particle sizes. In contrast, the dual syringe pump employs a two-stage mechanism, where one syringe pushes the sample while the other withdraws, effectively reducing pulsation. This design led to minimal changes in D10, D50, and D90 values even after extended recirculation, preserving sample integrity. Further validation involved a filtration process with commercial *Spirulina* for EV extraction. Transmission electron microscopy revealed that the dual syringe pump significantly reduced sample aggregation compared to the peristaltic pump, resulting in a more stable particle distribution. These findings highlight the dual syringe pump's benefits for long-term recirculation and filtration processes, providing a reliable solution for applications that require sample stability and reduced aggregation. The results indicate that the dual syringe pump effectively maintains the structural integrity of micro-particles during filtration, offering an improved approach for isolating EVs with less impact on particle size distribution, making it a valuable tool for researchers.

1. 서 론

유체 이송에 널리 사용되는 펌프 방식 중 하나로, 튜빙을 압착하여 유체를 밀어내는 연동펌프(peristaltic pump)가 대표적이다. [1] 이러한 연동펌프는 다양한 장점을 갖고 있으나, 바이오 시료 이송에 관련된 몇 가지 문제점들을 갖고 있다.

연동펌프는 단순한 작동 방식, 시료와 운송 모듈 간의 직접적 접촉 회피에 따른 오염 방지, 그리고 저렴한 비용으로 인해 실험실 규모 연구에 널리 활용되고 있다. 그러나 직경 500nm 이하의 바이오 시료 이송 시, 튜빙 압착 과정에서 세포외 소포(EVs: Extracellular vesicles), 지질나노입자(LNP:

Lipid nanoparticles)와 같은 민감한 시료는 변형 및 손상될 가능성이 높다.

이는 연동펌프 내 캡축의 시료 압착, 배출 과정에서 시료에 직접적인 외력이 가해져 손상이 발생할 가능성이 있으며 장시간 여과 공정 시 튜빙 변형 및 반복되는 마찰로 인해 시료 온도가 상승하는 문제를 야기할 수 있다.

펌프를 사용하지 않는 소포체 여과 방식 중 하나로는 특정 바이오마커를 이용한 항원-항체 기반의 분리 방법이 존재하지만, 이 방법은 시료의 응집(aggregation)을 유발할 수 있고, 화학적 반응이 수반되기 때문에 대량 여과 공정에 적용하기에는 한계가 명확하다. [2]

바이오 분야에서 여과 공정은 시료 손상 최소화, 높은 회

* 경희대학교(Kyung Hee University)

** 메타포어(Metapore Co., Ltd.)

† 교신저자, E-mail : ijung@khu.ac.kr

2024 한국유체기계학회 동계학술대회 발표 논문, 2024년 12월 4일~12월 7일, 제주 휘닉스

The KSFM Journal of Fluid Machinery: Vol. 28, No. 2, April 2025, pp.110~115(Received 19 Dec. 2024; revised 03 Feb. 2025; accepted for publication 13 Feb. 2025)

수율, 그리고 고순도 확보가 필수적인 핵심 지표로 자리 잡고 있으며, 이를 해결하는 것은 최근 중요한 과제로 떠오르고 있다.

전 세계적으로 코로나 팬데믹을 겪으면서 백신 제조 공정에서 중요한 역할을 하고 있는 100~500nm 크기의 지질나노입자와 치료제, 세포회복 기능성 물질로서의 가능성이 크게 부각되고 있는 세포와 소포와 같은 미세 입자들의 여과 기술이 상업적 가치로 인정받고 있다. [3]

현재 국내 세포와 소포와 같은 입자 물질 여과 공정 기술은 대부분 해외 기술에 크게 의존하고 있는 상황이며, 관련 원천기술의 개발이 미비한 실정이다. 이로 인해 현장에서 작업자들은 외국산 장비 업체에서 제공하는 표준화된 프로토콜을 따를 수밖에 없는 현실이다.

미세 입자의 비손상 및 고순도 여과 공정은 향후 비용 절감뿐만 아니라, 고품질의 시료를 대량으로 생산할 수 있는 중요한 기반 기술로 자리 잡을 가능성이 크다. 이는 다양한 분야에서 허브 역할을 할 수 있을 뿐 아니라, 고도화된 여과 공정 기술의 필요성이 더욱 강조되고 있다.

상업용 연동펌프는 주로 백신 제조 과정에서 사용되거나, 세포와 소포와 같은 입자의 분리에 이용된다. [4] 그러나, 현재까지 연동펌프를 사용한 여과 공정에서 입도 분포의 변화나 시료 손상에 대한 명확한 연구 결과는 부족한 상황이다.

본 연구에서는 상업용 연동펌프의 문제점을 해결하기 위한 방안으로, 두 개의 시린지를 활용한 듀얼 시린지 펌프 방식의 여과 분리법을 제안한다. 시린지 방식은 연동펌프에 비해 시료 손상을 최소화할 가능성이 크며, 향후 고순도 여과 및 미세 입자 분리 공정에서 중요한 역할을 할 것으로 기대된다.

2. 상업용 연동펌프와 듀얼 시린지펌프의 특성

2.1 상업용 연동펌프와 듀얼 시린지펌프의 특성

1930년대, 마이클 드베이키(Michael E. DeBakey)가 혈액 이송을 위해 롤러펌프(roller pump)를 개발한 것을 시작으로, 이후 이 기술이 고도화되어 연동펌프 형태로 발전해 다양한 의료 및 제약 분야에서 활용되고 있다.

연동펌프는 모터 회전수(RPM)를 제어함으로써 로터가 회전하고, 롤러가 튜빙 내부의 시료를 밀어내는 방식으로 작동한다.

시료는 튜빙 내부에서만 이동하므로 외부 오염 위험이 적고, 교차오염 방지에 탁월하며 유지보수도 간편하다.

반면, 시린지펌프는 더욱 정밀한 주입이 필요한 약물 투여나 시료 이송에 주로 사용된다. 이는 회전운동으로 작동하는 연동펌프와 달리, 직선 운동을 통해 시료를 주입·흡입하는 구조로 설계되어 있다.

2.2 상업용 연동펌프 구성

본 실험에서 사용된 상업용 연동펌프의 구성은 Fig. 1에 제시되어 있다. 일반적으로 연동펌프는 캠축에 장착된 튜빙의 세 지점을 순차적으로 압착하여 시료를 이송하는 원리를 기반으로 하며, 병렬식 모듈 추가를 통해 단일 캠축으로 여러 튜빙 및 대응 필터를 동시에 작동시킬 수 있다.

높은 유량으로 가동할 경우 맥동(Pulsation)이 증가해 진동 문제가 야기될 수 있으므로, 본 연구에서는 맥동을 최소화할 수 있는 10~50 ml/min 범위의 유량 설정값을 선정하



Fig. 1 상업용 연동펌프 및 구동 원리

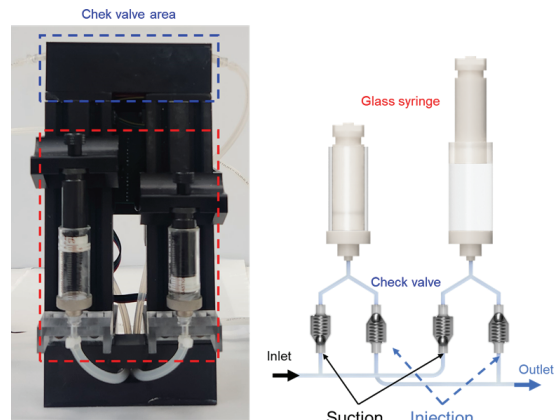


Fig. 2 듀얼 시린지펌프의 구성도 및 작동 원리

Table 1 상업용 연동펌프와 듀얼 시린지펌프의 특성

종류	최소 유속 (ml/min)	최대 유속 (ml/min)	유체 이송 모듈	크기 (W×D×H)
연동펌프	0.21	1,000	로터/엔코더	210 × 260 × 250mm
듀얼 시린지펌프	0.05	70	시린지/리니어 가이드	108 × 108 × 209mm

*EMS Tech-연동펌프 EMS Tech 5.6" 터치스크린 분주용 튜브연동펌프 EMP-2000

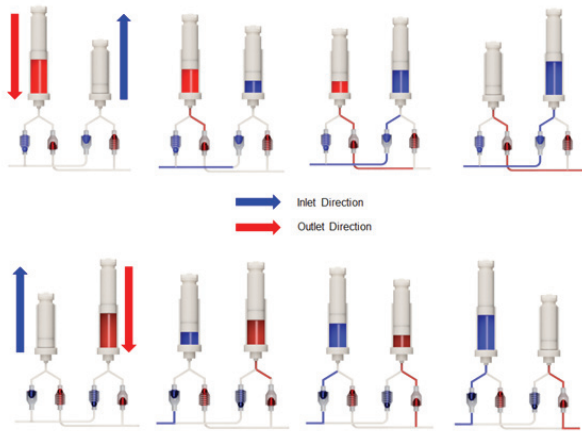


Fig. 3 듀얼 시린지펌프의 체크밸브 원리

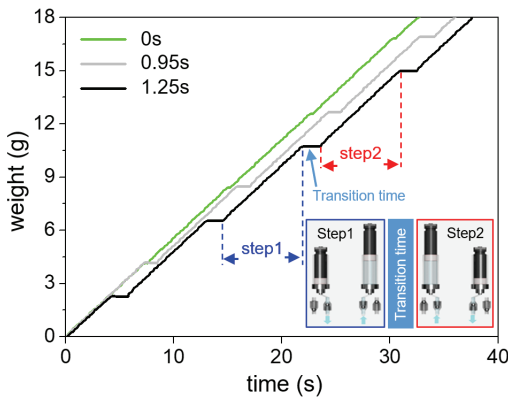


Fig. 4 시린지 전환시간 조절에 따른 유량 변화

여 실험에 적용하였다.

2.3 듀얼 시린지펌프의 구성

본 연구에서 개발된 듀얼 시린지펌프는 두 가지 단계로 시료를 순환시킨다. [6]

첫 번째 단계에서는 1번 시린지가 시료를 튜빙으로 밀어내고, 동시에 2번 시린지가 시료를 흡입한다. 두 번째 단계에서는 1번 시린지가 다시 시료를 흡입하고, 가득 찬 2번 시린지가 시료를 밀어낸다.

이러한 원리는 Fig. 5에서 확인할 수 있다. 핵심 원리는 두 개의 시린지가 교대로 가상의 단방향 필터 주입부에 시료를 연속적으로 주입하는 것인데, 이 과정에서 체크밸브의 역할이 매우 중요하다.

2.4 듀얼 시린지펌프의 체크밸브

Fig. 6에서처럼, 각 시린지에는 두 개의 체크밸브가 연결되어 있으며, 각 체크밸브는 흡입과 주입 역할을 반대로 수행하도록 배치되어 있다.

두 개의 시린지는 하나의 체크밸브를 통해 시료를 흡입하고, 다른 하나의 체크밸브를 통해 주입만 가능하도록 구성되어 있다. 체크밸브는 폴리스타이렌(Polypropylene)과 서스(SUS304) 소재로 구성되어 높은 바이오 안정성을 갖고 있다.

1번 시린지와 2번 시린지는 주입 또는 흡입이 수행된 직후 전환시간이 발생한다. 이 전환시간은 시스템의 유동 특성을 결정짓는 중요한 요소로 작용한다.

전환시간은 소프트웨어를 통해 조작이 가능하며, 전환시간이 길어지면 맥동(pulsation)의 주기가 길어지고 유량의 변화가 상대적으로 불규칙해질 수 있다. 반면, 전환시간을 짧게 설정하면 맥동의 영향을 최소화하여 선형적인 유량(linear flow)을 얻을 수 있다.

Fig. 7에서처럼 전환시간이 0초로 설정되었을 경우, 연속적인 흐름이 생성되며 이는 연동펌프와 유사한 특성을 보인다. 반대로, 전환시간이 길어질수록 유량 그래프에서 불규칙한 맥동이 나타나고, 이를 통해 유동 패턴의 조절이 가능하다. 소프트웨어 기반의 전환시간 조절은 유동 환경을 정밀하게 제어할 수 있도록 하며, 특정 응용 분야에서 요구되는 유량 특성을 달성하는 데 매우 유용하게 활용된다.

본 실험에서는 연동펌프와의 비교를 위해 전환시간이 가장 짧은 0초 조건으로 시료를 순환시켰다.

이로 인해 선형적인 유량 특성이 확인되었으며, 전환시간이 0.95초 또는 1.25초로 길어질 경우 맥동의 주기가 길어지면서 전환시간이 시스템의 동작에 미치는 영향을 그래프를 통해 명확히 관찰할 수 있다. [7]

3. 상업용 연동펌프와 듀얼 시린지펌프의 입도 변화 분석

3.1 상업용 연동펌프의 입도 변화 분석

세포와 세포와 같은 입자의 여과 성능을 분석하기 위해 HCT116(대장암 세포주) 배양액과 이에 대한 입도분석이 수행되었다. D10, D50, D90 등 분포 크기를 알 수 있는 핵심 지표인데, D10의 경우 크기순으로 10%의 입자, D50은 50%, D90은 90%의 입자 크기이다. 이 변화들을 관찰함으로써 시료에 입도 변화를 수치적으로 분석이 가능하다.

실험은 시료를 초기 보관 용기에서 펌프를 통해 다시 보관 용기로 순환시키는 방식이며 1시간, 2시간 총 2가지 조건으로 진행하였다.

초기 HCT116 세포 배양액의 입도 분포는 Fig. 2에 나타나 있으며, 입자 농도는 7.65×10^8 ea/ml 수준이고, D50은 116 nm, D90은 192.3 nm로 확인되었다. [5]

상업용 연동펌프의 순환 펌핑 후 입도 변화를 관찰하기 위해 HCT116 세포 배양액 50 ml를 30 ml/min의 유속으로 1시간 동안 실험을 진행하였다. Fig. 3에 나타난 것처럼,

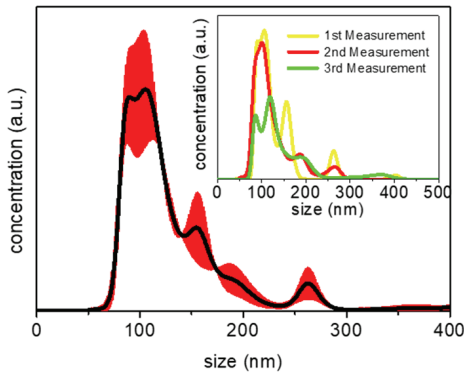


Fig. 5 순수한 HCT116 세포 배양액의 입도 분포

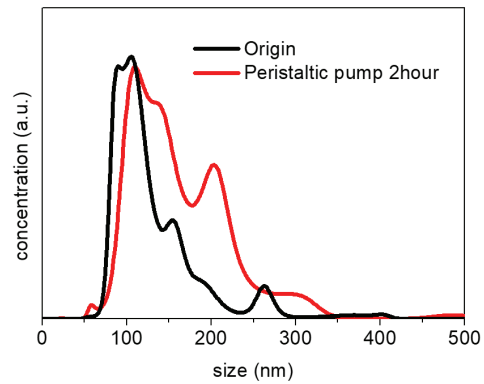


Fig. 7 연동펌프 2시간 작동 후 세포 배양액의 입도 분포

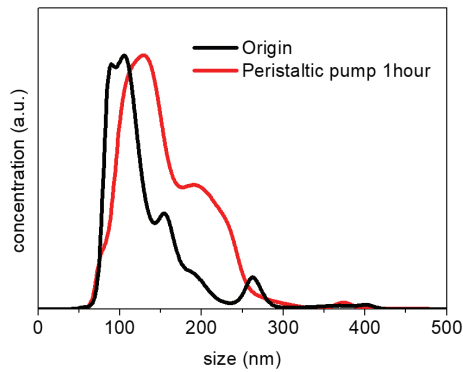


Fig. 6 연동펌프 1시간 작동 후 세포 배양액의 입도 분포

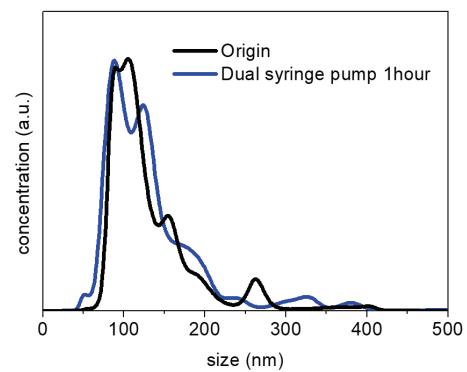


Fig. 8 듀얼 시린지펌프 1시간 작동 후 세포 배양액의 입도 분포

Table 2 연동펌프로 순환된 세포배양액의 나노입자추적 분석 결과

시료 종류	Mean (nm)	Mode (nm)	SD (nm)	D10 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)
세포배 양액	133.9 ±6.0	108.5 ±5.5	55.4 ±5.5	86.0 ±1.5	116.0 ±4.8	192.3 ±11.4
1시간 작동 후	156.2 ±1.0	112.6 ±7.2	52.2 ±1.7	100.7 ±2.9	144.5 ±0.9	225.7 ±2.4
2시간 작동 후	163.5 ±3.6	123.1 ±14.0	61.6 ±6.1	100.4 ±0.9	148.9 ±2.8	237.7 ±11.1

*Results of nanoparticle tracking analysis using the Malvern NanoSight NS300

D10, D50, D90 값에서 유의미한 변화가 관찰되었으며, 각각 14.7 nm, 28.5 nm, 33.4 nm 증가하였다.

이와 같은 방식으로 2시간 동안 실험을 진행한 결과, 초기 순수 세포 배양액과 비교했을 때 Fig. 4와 같이 입도 변화가 더욱 크게 발생하였다. D10, D50, D90 값은 각각 14.4 nm, 32.9 nm, 45.4 nm 증가한 것으로 확인되었다.

이러한 결과는 장시간 연동펌프 사용이 시료 내 입도 분포를 넓히는 직접적인 원인임을 보여준다. 반면, 순환 펌핑 없이 방치한 대조군은 순수한 세포 배양액과 비교하여 약 2 % 정도의 편차만 발생하였다.

Table 2에 나타난 입도 수치 변화를 근거로, 연동펌프를

이용한 시료 압착 방식의 유체 순환 운송이 배양액 내 미세 입자 응집과 시료 변형을 야기함을 명확히 확인할 수 있었다.

3.2 듀얼 시린지펌프의 입도 변화 분석

듀얼 시린지펌프를 이용해 1시간 동안 순환시킨 세포 배양액의 입도 분포는 Fig. 8에서 확인할 수 있다. 표3 은 나노입자추적 분석을 통해 순환 전후의 입도 분포 변화를 정량적으로 보여준다.

이 실험에서는 연동펌프와 마찬가지로 Mean, Mode, SD, D10, D50, D90의 데이터를 측정하였다.

연동펌프와 비교했을 때, 듀얼 시린지펌프는 D10이 21.1 nm, D50이 26.4 nm, D90이 23.4 nm로, 연동펌프 대비 낮은 입도 변화를 보였다. 이는 듀얼 시린지펌프가 초기 세포 배양액에 비해 D10에서 -6.4 nm, D50에서 2.1 nm, D90에서 10.0 nm의 변화를 나타내며, 입자 크기 증가를 효과적으로 예방했음을 보여준다. 이러한 결과는 듀얼 시린지펌프가 시료에 압착과 맥동 없이 일정한 압력으로 소포체를 운송할 수 있는 특성에 기인한 것으로 해석된다.

초기 세포 배양액과 비교했을 때, 듀얼 시린지펌프의 입도 변화는 미미한 수준에 그쳤다. D10은 -7.4%, D50은 1.8%, D90은 5.2%의 변화만 관찰되었으며, 이는 소포체의 크기 변

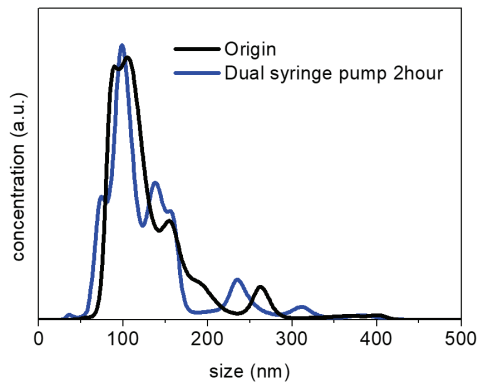


Fig. 9 듀얼 시린지펌프 2시간 작동 후 세포 배양액의 입도 분포

화가 거의 발생하지 않았음을 시사한다. 특히 D50과 D90에서의 감소폭이 적었다는 점은 듀얼 시린지펌프가 튜빙에 외력을 거의 발생시키지 않아 소포체 크기를 안정적으로 유지하는 데 뛰어난 성능을 보였음을 보여준다.

반면, 연동펌프는 구조적 특성상 유체에 높은 전단응력(Shear Stress)을 발생시키며, 이로 인해 입자 크기 변화가 상대적으로 크게 나타났다. 듀얼 시린지펌프는 이러한 전단응력을 효과적으로 낮추어, 입자 크기 변화가 제한적이었음을 확인할 수 있다. [8]

이번 1시간 순환 실험 결과는 듀얼 시린지펌프가 세포 배양액의 입도 분포를 안정적으로 유지하며, 연동펌프와 비교했을 때 입자 손상이 적다는 점을 명확히 보여주었다.

Fig. 9에서 보이는 것처럼, 가시적으로 듀얼 시린지펌프를 이용해 2시간 동안 순환시킨 시료의 입도 분포를 동시간 순환시킨 연동펌프와 비교한 결과, 1시간 순환 실험과 마찬가지로 듀얼 시린지펌프가 입자 크기 변화를 최소화하는 데 더 효과적인 것으로 확인되었다. 연동펌프 대비 듀얼 시린지펌프는 세포 배양액의 순환 후 입도 변화에서 D10은 19.1 nm, D50은 32.9 nm, D90은 24.1 nm 낮게 측정되었다. 이는 시간이 지날수록 연동펌프가 높은 전단응력을 발생시켜 소포체 크기가 증가하는 경향이 나타났기 때문으로 해석된다. 초기 세포 배양액과 듀얼 시린지펌프를 2시간 순환한 결과를 비교해 보면, D10은 4.7 nm 감소하였고, D50은 변화가 없었으며, D90은 21.3 nm로 약간의 변화만 관찰되었다.

연동펌프를 이용한 경우 입자 크기 변화율은 상대적으로 높게 나타났는데, D10은 초기 세포 배양액에 비해 16.7% 증가하였고, D50은 28.4%, D90은 23.6% 증가하였다. 반면, 듀얼 시린지펌프를 사용한 경우 입자 크기 변화율은 상대적으로 적었으며, D10은 초기 세포 배양액에 비해 5.5% 감소하였고, D50에서는 변화가 없었으며, D90은 11.1% 증가하여 D90에서만 약간의 변화가 관찰되었다. 이러한 결과는 듀얼 시린지펌프가 연동펌프에 비해 장시간 순환에서도 전단응력을 낮게 유지하여 소포체 크기 감소를 효과적으로 예방함을 보여준다.

이러한 2시간 순환 실험의 결과, 듀얼 시린지펌프는 연동펌프와 비교하여 세포 배양액의 물리적 안정성을 단시간과 장시간 모두 유지하는 데 효과적이며, 소포체의 입도 변화를 최소화하는 데 적합한 여과 공정임이 확인되었다.

앞선 수치의 변화는 Table 3에서 상세히 정리되었다.

3.3 듀얼 시린지가 적용된 세포의 소포 분리법

듀얼 시린지펌프의 성능 평가를 위해 시아노박테리아의 일종인 스피루리나 배양액을 사용하였다. 스피루리나 내 세포와 소포 분리 실험에 활용된 필터링 시스템의 P&ID와 실제 여과 공정 사진은 Fig. 10에 나타내었다. [9]

미세 입자 분리 여과법에서는 전처리가 특히 중요하며, 이를 통해 1 μm 이상의 입자를 모두 제거함으로써 깨끗한 배양액을 확보할 수 있다.

본 실험에서는 스피루리나 배양액으로부터 시아노박테리아를 제거하기 위해 직경 0.65 μm 의 시린지 필터로 1차 여과를 수행한 뒤, 추가로 0.45 μm 의 시린지 필터를 이용한 2차 여과로 잔여 불순물을 제거하였다. 이후 소포체 분리 공정의 핵심 단계인 한외여과(ultrafiltration) 공정을 자체 제

Table 3 듀얼 시린지펌프로 순환된 세포배양액의 나노입자추적 분석 결과

시료 종류	Mean (nm)	Mode (nm)	SD (nm)	D10 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)
세포 배양액	133.9 ±6.0	108.5 ±5.5	55.4 ±5.5	86.0 ±1.5	116.0 ±4.8	192.3 ±11.4
1시간 작동 후	132.2 ±2.4	85.3 ±4.0	61.7 ±3.7	79.6 ±2.1	118.1 ±0.9	202.3 ±10.4
2시간 작동 후	132.9 ±7.7	103.8 ±18.1	59.7 ±5.8	81.3 ±5.6	116.0 ±7.9	213.6 ±25.4

*Results of nanoparticle tracking analysis using the Malvern NanoSight NS300

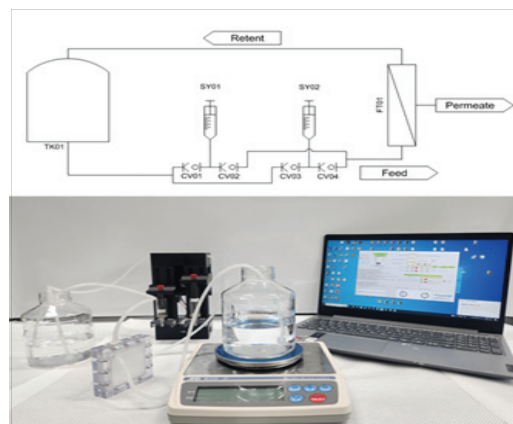


Fig. 10 듀얼 시린지가 적용된 세포의 소포체 분리 시스템 P&ID(상단) 및 실제 시스템 사진(하단)

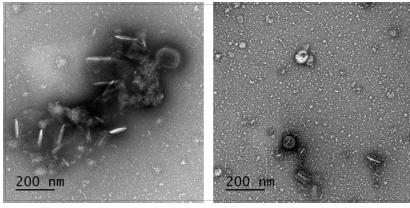


Fig. 11 연동펌프 사용후 스피루리나 세포의 소포체 투과전자 현미경 이미지(왼쪽), 듀얼 시린지펌프 사용 후 이미지(오른쪽)

작한 300 kDa급 폴리머 멤브레인(PES: Polyethersulfone) 필터를 이용하였으며, 이를 연동펌프 및 듀얼 시린지펌프와 조합하여 단백질 수준의 불순물 제거를 수행하였다. 여과 공정 동안 인산완충생리식염수(Phosphate-Buffered Saline, PBS)를 지속적으로 주입하여 버퍼를 완전히 치환한 후, 최종적으로 300 kDa와 0.45 μm 사이의 크기 범위에 해당하는 스피루리나 세포의 소포를 함유한 용액을 확보하였다.

여과된 스피루리나 세포의 소포 용액은 투과전자현미경(TEM: Transmission Electron Microscopy)을 활용하여 소포체의 표면 상태를 관찰하였다. 각 시료 5 μL 는 그리드에 도포한 뒤, 플라즈마 시스템을 통해 글로우 방전을 실시하고 1% 우라닐 아세테이트(uranyl acetate)를 이용한 네거티브 염색을 진행하였다. 염색된 시료는 가속전압 100 kV 조건에서 관찰하였으며, 그 결과 Fig. 11에서처럼 연동펌프로 여과한 시료에서는 소포체 응집 현상이 매우 심각하게 관찰된 반면, 듀얼 시린지펌프를 활용한 여과 시료에서는 응집이 거의 나타나지 않는 것으로 확인되었다. [10]

4. 결 론

상업용 연동펌프와 듀얼 시린지펌프의 세포의 소포 여과 성능을 비교한 결과, 연동펌프는 시료 손상과 입도 분포 확대의 문제가 있는 반면, 듀얼 시린지펌프는 이러한 문제를 크게 줄일 수 있음을 확인하였다. 특히, 연동펌프는 장시간 사용 시 입도 변화가 심해지는 반면, 듀얼 시린지펌프는 입자 응집을 최소화하여 보다 안정적인 여과 성능을 유지하였다.

듀얼 시린지펌프를 활용한 여과 공정은 시료 손상을 줄이고 고순도 여과를 가능하게 하며, 미세 입자 분리에도 특히 효과적인 것으로 나타났다. 이는 백신 제조 및 세포의 소포 분리와 같은 고도화된 여과 기술에 중요한 역할을 할 것으로 기대된다. 현재 국내 여과 기술은 상당 부분 해외 기술에 의존하고 있는 실정이므로, 본 연구에서 제안한 듀얼 시린지펌프 기반 여과 기술은 국내 미세 입자 여과 공정의 독자적인 기술력 확보와 비용 절감에 기여할 수 있을 것이다.

본 연구에서는 개발된 시린지 기반 펌프의 지질나노입자 및 세포의 소포 여과 공정 적용 가능성을 입증하였으며, 향후 고순도 여과 및 미세 입자 분리 공정의 효율성 향상에 기여할 것으로 전망된다. 또한, 다양한 응용 분야에서의 실용화 가능성이 높은 만큼, 지속적인 연구와 기술 개발이 필요하다.

후 기

이 연구는 2024년도 산업통상자원부 및 한국산업기술기 획평가원(KEIT) 연구비 지원에 의한 연구임(20023179)

References

- (1) Latham, Thomas Walker. Fluid motions in a peristaltic pump. Diss. Massachusetts Institute of Technology, 1966.
- (2) Shao, Huilin, et al. "Chip-based analysis of exosomal mRNA mediating drug resistance in glioblastoma." *Nature communications* 6.1 (2015): 6999.
- (3) Naderi Sohi, Alireza, et al. "Development of an mrna-lnp vaccine against sars-Cov-2: Evaluation of immune response in mouse and rhesus macaque." *Vaccines* 9.9 (2021): 1007.
- (4) Soares Martins, Tânia, et al. "Exosome isolation from distinct biofluids using precipitation and column-based approaches." *PloS one* 13.6 (2018): e0198820.
- (5) Garcia, Valentina E., Jamin Liu, and Joseph L. DeRisi. "Low-cost touchscreen driven programmable dual syringe pump for life science applications." *HardwareX* 4 (2018): e00027.
- (6) Wijnen, Bas, et al. "Open-source syringe pump library." *PloS one* 9.9 (2014): e107216.
- (7) Lüken, Arne, et al. "Automated tangential-flow diafiltration device." *HardwareX* 10 (2021): e00200.
- (8) Dreckmann, Tim, et al. "Low volume aseptic filling: Impact of pump systems on shear stress." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 147 (2020): 10-18.
- (9) Luiz-Santos, Noe, et al. "Effect of Operating Conditions and Fructans Size Distribution on Tight Ultrafiltration Process for Agave Fructans Fractionation: Optimization and Modeling." *Membranes* 12.6 (2022): 575.
- (10) Kim, Daesan, et al. "Ultra-thin membrane filter with a uniformly arrayed nanopore structure for nanoscale separation of extracellular vesicles without cake formation." *Nanoscale advances* 5.3 (2023): 640-649.