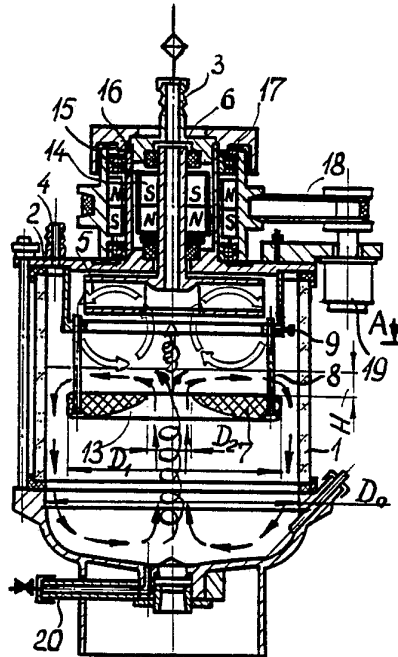


МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ  
С ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(51) Международная классификация изобретения <b>Б</b> : C12M 1/04	A1	(11) Номер международной публикации: <b>WO 93/21301</b> (43) Дата международной публикации: 28 октября 1993 (28.10.93)
<p>(21) Номер международной заявки: РСТ/RU92/00143</p> <p>(22) Дата международной подачи: 24 июля 1992 (24.07.92)</p> <p>(30) Данные о приоритете: 5043856/13 15 апреля 1992 (15.04.92) RU</p> <p>(71) Заявитель (для всех указанных государств, кроме US): НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ФИРМА «БИОК» (ТОВАРИЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ) [RU/RU]; п. Кольцово 633159, Новосибирская обл., Новосибирский район, школа N21 (RU) [NAUCHNO-PROIZVODSTVENNAYA FIRMA «BIOK» (TOVARISHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTJU), p. Koltsovo (RU)].</p> <p>(72) Изобретатели; и (75) Изобретатели / Заявители (только для US): КИСЛЫХ Василий Иванович [RU/RU]; Новосибирск 630090, ул. Жемчужная, д. 10, кв. 8 (RU) [KISLYKH, Vasily Ivanovich, Novosibirsk (RU)]. РЕПКОВ Анд-</p>	<p>рей Петрович [RU/RU]; п. Кольцово 633159, Новосибирская обл., Новосибирский район, д. 16, кв. 23 (RU) [РЕПКОВ, Andrei Petrovich, p. Koltsovo (RU)]. РАМАЗАНОВ Юрий Ахметович [RU/RU]; Новосибирск 630090, ул. Академическая, д. 2, кв. 46 (RU) [RAMAZANOV, Jury Akhmetovich, Novosibirsk (RU)]. ВОРОБЬЕВ Игорь Досифеевич [RU/RU]; Новосибирск 630090, ул. Жемчужная, д. 26, кв. 25 (RU) [VOROBIEV, Igor Dosifeevich, Novosibirsk (RU)].</p> <p>(81) Указанные государства: JP, US, европейский патент (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE).</p> <p>Опубликована С отчетом о международном поиске.</p>	

(54) Title: APPARATUS FOR SUSPENSION CULTIVATING CELLS OF TISSUES AND MICROORGANISMS

(54) Название изобретения: АППАРАТ ДЛЯ СУСПЕНЗИОННОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ КЛЕТОК ТКАНЕЙ ИЛИ МИКРООРГАНИЗМОВ



(57) Abstract

An apparatus for suspension cultivating cells of tissues and microorganisms comprises a cylindrical container (1) with a cover (2) and branch pipes (3, 4), respectively, for feeding the aerating gas and removing the gaseous medium, as well as a device for aeration and mixing of the medium including a horizontal blade wheel (5) secured on a vertical hollow shaft (6) and located in the upper part of the container (1) directly under the cover, as well as an annular partition (7) mounted in the container (1) coaxially to the blade wheel (5) and a mechanism for adjusting the position of the annular partition (7) in relation to the surface of the suspension of cells.

Аппарат для суспензионного культивирования клеток тканей или микроорганизмов содержит цилиндрическую емкость (1) с крышкой (2) и патрубками (3,4) соответственно для подачи аэрирующего газа и отвода газообразной среды, и устройство для аэрации и перемешивания среды, включающее горизонтальное лопастное колесо (5), укрепленное на вертикальном полом валу (6) и размещенное в верхней части емкости (1) непосредственно под крышкой, а также кольцевую перегородку (7), установленную в емкости (1) соосно лопастному колесу (5) и механизм регулирования положения кольцевой перегородки (7) относительно поверхности суспензии клеток.

#### ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ИНФОРМАЦИИ

Коды, используемые для обозначения стран-членов РСТ на титульных листах брошюр, в которых публикуются международные заявки в соответствии с РСТ.

AT	Австрия	FR	Франция	MW	Малави
AU	Австралия	GA	Габон	NL	Нидерланды
BB	Барбадос	GB	Великобритания	NO	Норвегия
BE	Бельгия	GN	Гвинея	NZ	Новая Зеландия
BF	Буркина Фасо	GR	Греция	PL	Польша
BG	Болгария	HU	Венгрия	PT	Португалия
BJ	Бенин	IE	Ирландия	RO	Румыния
BR	Бразилия	IT	Италия	RU	Российская Федерация
CA	Канада	JP	Япония	SD	Судан
CF	Центральноафриканская Республика	KP	Корейская Народно-Демократическая Республика	SE	Швеция
CG	Конго	KR	Корейская Республика	SK	Словацкая Республика
CH	Швейцария	KZ	Казахстан	SN	Сенегал
CI	Кот д'Ивуар	LI	Лихтенштейн	SU	Советский Союз
CM	Камерун	LK	Шри Ланка	TD	Чад
CS	Чехословакия	LU	Люксембург	TG	Того
CZ	Чешская Республика	MC	Монако	UA	Украина
DE	Германия	MG	Мадагаскар	US	Соединённые Штаты Америки
DK	Дания	ML	Мали	VN	Вьетнам
ES	Испания	MN	Монголия		
FI	Финляндия	MR	Мавритания		

АППАРАТ ДЛЯ СУСПЕНЗИОННОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ  
КЛЕТОК ТКАНЕЙ ИЛИ МИКРООРГАНИЗМОВ

5

Область техники

Изобретение относится к биотехнологии, а более точно — аппарату для суспензионного культивирования клеток тканей или микроорганизмов.

10

Предшествующий уровень техники

Известен аппарат для суспензионного культивирования клеток тканей и микроорганизмов (SU, А1, 1331888, 1987), включающий закрытую емкость, к днищу которой присоединены патрубки для подачи аэрирующего газа. Одна группа патрубков расположена тангенциально, а другая — параллельно цилиндрической стенке емкости. В процессе культивирования аэрирующий газ вовлекает сразу в вихревое движение с одновременной циркуляцией в виде восходящих и нисходящих потоков вдоль оси аппарата.

20

Однако такой аппарат невозможно использовать для культивирования легко травмируемых клеток тканей животных и человека, так как в процессе культивирования в суспензии образуется множество пузырьков газа, при разрушении которых будет гибнуть значительное количество клеток. Аэрация продувкой газа вызывает пенообразование, которое также приведет к гибели части клеток. Для гашения пены потребуется введение дорогостоящих нетоксичных химических пеногасителей в питательную среду, в результате чего усложнится технологический процесс культивирования, а использование пеногасителя приведет к ухудшению качества культурной среды.

25

30

Известен аппарат для суспензионного культивирования клеток тканей и микроорганизмов (SU, А, 4259449, 1981), содержащий цилиндрическую емкость с крышкой и патрубками для подачи аэрирующего газа и отвода газообразной среды и устройство для перемешивания суспензии клеток, в качестве которого использована решетка, расположенная в ни-

35

жней части емкости. Через решетку в емкость подается воздух для создания гидростатического давления, обеспечивающего предотвращение оседания клеток из суспензии.

5 Однако такой аппарат имеет низкую производительность процесса культивирования клеток вследствие ухудшения массообменных характеристик, которые в свою очередь ухудшаются из-за снижения интенсивности подачи аэрирующего газа во избежание травмирования клеток. При этом  
10 полностью травмирование клеток не исключается и имеет место интенсивное пенообразование.

Известен также способ и аппарат для суспензионного культивирования клеток тканей или микроорганизмов (WO 92/05245, А1, 02.04.92), содержащий цилиндрическую  
15 емкость с крышкой и патрубками для подвода и отвода газа и устройство для аэрации и перемешивания среды. Устройство для аэрации и перемешивания содержит горизонтальное лопастное колесо, укрепленное на вертикальном приводном валу, размещенное в верхней части емкости непосредственно  
20 под крышкой, и расположенную под ним кольцевую пластину с центральным отверстием для отвода газа, прикрепленную по периферии к стенке емкости с образованием кольцевой полости вокруг колеса для подвода и отвода газа. В кольцевой перегородке выполнены щелевые отверстия для прохода  
25 газа, расположенные равномерно по окружности под наклоном к горизонтальной плоскости. Патрубок для подвода газа установлен в крышке соосно лопастному колесу, а патрубок для отвода газа подключен к указанной кольцевой полости и размещен на краю крышки.

30 Недостатком является то, что формирование осесимметричного вихревого движения жидкости (потенциальный вихрь с осевым противотоком) в таком аппарате достигается при высоких скоростях движения газа (свыше 15-18 м/с) над поверхностью этой жидкости, т.е. связано с большими  
35 энергозатратами. При этом происходит захват капель жидкости с поверхности суспензии клеток с последующим выбросом их на стенку емкости. Клетки в каплях жидкости травмируются от удара о стенку аппарата, т.е. имеет место массовая гибель клеток. При снижении скорости движения

газа (6-8 м/с) над поверхностью суспензии клеток наблюдается неустойчивое течение жидкости, т.е. периодическая смена режима осесимметричного вихревого движения жидкости. На режим автоколебания жидкости, при котором возникает бегущая вдоль стенки емкости волна. Поверхность жидкости искривляется и представляет собой асимметричный параболоид вращения. Вся жидкость в аппарате колеблется как единое целое, раскачивая весь аппарат, что неблагоприятно сказывается на процессе культивирования клеток. Кроме того, конструкция аппарата позволяет культивировать клетки при высоте заполнения емкости, равной или менее одного диаметра этой емкости. Если высота заполнения емкости суспензией клеток более одного диаметра этой емкости, то у дна ее образуется застойная зона. При культивировании клетки неизбежно оседают в эту зону и гибнут от недостатка кислорода.

#### Раскрытие изобретения

В основу настоящего изобретения поставлена задача создания такого аппарата для суспензионного культивирования клеток тканей или микроорганизмов, который обеспечивал бы формирование осесимметричного вихревого движения жидкости (потенциальный вихрь с осевым противотоком в суспензии клеток) при низких скоростях движения газа (3-6 м/с) над поверхностью этой жидкости и высотой заполнения суспензии клеток более одного диаметра этой емкости, что в свою очередь, позволит снизить энергозатраты и повысить производительность процесса культивирования клеток за счет снижения их травмируемости.

Поставленная задача решается тем, что в аппарате для суспензионного культивирования клеток тканей или микроорганизмов, содержащем цилиндрическую емкость с крышкой и патрубками соответственно для подачи аэрирующего газа и отвода газообразной среды и устройство для аэрации и перемешивания среды, включающее горизонтальное лопастное колесо, укрепленное на вертикальном полом валу и размешенное в верхней части емкости непосредственно под крышкой, согласно изобретению, устройство для аэра-

5 ции и перемешивания среды снабжено кольцевой перегородкой, установленной в цилиндрической емкости соосно лопа-  
стному колесу с образованием зазора между цилиндрической  
стенкой емкости и кольцевой перегородкой, и механизмом  
регулирования положения кольцевой перегородки относите-  
льно поверхности суспензии клеток.

10 В соответствии с одним из вариантов выполнения изобре-  
тения механизм регулирования положения кольцевой пе-  
регородки относительно поверхности суспензии клеток вы-  
полнен в виде стоек, прикрепленных к крышке емкости и  
кольцевой перегородке посредством фиксаторов с возможно-  
стью изменения положения кольцевой перегородки относите-  
льно высоты емкости.

15 Механизм при таком конструктивном выполнении наибо-  
лее прост в изготовлении.

20 В соответствии с другим вариантом выполнения изоб-  
ретения механизм регулирования положения кольцевой пере-  
городки относительно поверхности суспензии клеток выпол-  
нен в виде поплавков с направляющими лопастями, прикреп-  
ленными к верхней поверхности кольцевой перегородки.

25 Механизм при таком конструктивном выполнении позво-  
ляет автоматически поддерживать кольцевую перегородку в  
жидкости на определенной глубине независимо от высоты  
заполнения емкости суспензией клеток. Кроме того, плава-  
ющая кольцевая перегородка снижает или устраняет трение  
между ее поверхностью и вращающимся потоком суспензии  
клеток, что снижает энергозатраты на аэрацию и перемешивание жидкой среды.

30 В предлагаемом аппарате нижняя поверхность кольце-  
вой перегородки может быть выполнена с переменным радиу-  
сом кривизны, а верхняя ее поверхность - плоской, что  
также снижает энергозатраты на формирование осесимметри-  
чного вихревого движения суспензии клеток.

35 Причем кольцевая перегородка выполнена диаметром  
( $D_1$ ) равным  $D_1 = (0,7 \div 0,9) D_0$ , а диаметр ( $D_2$ ) осевого  
отверстия этой перегородки выполнен равным  $D_2 = (0,1 \div 0,3) D_1$ ,  
где  $D_0$  - внутренний диаметр цилиндрической емкости. При  
использовании в аппарате кольцевой перегородки с размера-

ми  $D_1 > 0,9D_0$  и  $D_2 < 0,1D_1$ , последняя настолько будет разделять объемы жидкости над и под перегородкой, что резко снизится интенсивность восходящего (по оси емкости) и нисходящего (по периферии емкости) потоков жидкости. При использовании в аппарате кольцевой перегородки с размерами  $D_1 < 0,7D_0$  и  $D_2 > 0,3D_1$ , последняя не будет оказывать существенного гидродинамического влияния на вихревое движение жидкости, вследствие чего также снизится эффективность формирования вихревого движения жидкости.

Кроме того, кольцевая перегородка должна быть погружена в суспензию клеток на глубину не менее  $0,02(D_1 - D_2)$ . При погружении кольцевой перегородки в жидкость на меньшую глубину эффективность вихревого перемешивания жидкости снижается, а аэрация клеток прекращается.

#### Краткое описание чертежей

В дальнейшем изобретение поясняется описанием конкретных вариантов его осуществления и прилагаемыми чертежами, на которых:

фиг.1 - схема аппарата для суспензионного культивирования клеток тканей и микроорганизмов с одним из вариантов выполнения механизма регулирования положения кольцевой перегородки относительно поверхности жидкости,

фиг.2 - аппарат с другим вариантом выполнения механизма регулирования положения кольцевой перегородки относительно поверхности жидкости.

#### Варианты осуществления изобретения

Аппарат для суспензионного культивирования клеток тканей и микроорганизмов содержит цилиндрическую емкость I (фиг.1 и 2) для суспензии клеток с крышкой 2 и патрубками 3 и 4 соответственно для подачи аэрирующего газа и отвода газообразной среды, и устройство для аэрации и перемешивания среды. Патрубок 3 для подачи аэрирующего газа установлен над крышкой 2 соосно емкости I, а патрубок 4 для отвода газа - на краю крышки 2. Устройство для аэрации и перемешивания суспензии клеток содержит горизонтальное лопастное колесо 5, укрепленное на вертикальном полом валу 6 и размещенное в верхней части емкости I непосредственно под крышкой 2, кольцевую перегородку 7, установленную в емкости I соосно ей и колесу 5 с образо-

ванием зазора между цилиндрической стенкой емкости I и кольцевой перегородкой 7 и механизм регулирования положения кольцевой перегородки 7 относительно поверхности суспензии клеток. В соответствии с вариантом, показанным на фиг.1, механизм для регулирования положения кольцевой перегородки 7 относительно поверхности суспензии клеток выполнен в виде стоек 8, прикрепленных к крышке 2 и кольцевой перегородке 7 посредством фиксаторов 9 с возможностью изменения положения перегородки 7 по высоте емкости I. Фиксаторы 9 могут быть выполнены, например, в виде пары винт-гайка. В соответствии с вариантом, показанным на фиг.2, механизм для регулирования кольцевой перегородки 7 относительно поверхности суспензии клеток выполнен в виде поплавков 10 с направляющими лопастями 11, прикрепленными равномерно и радиально к верхней поверхности 12 кольцевой перегородки 7.

Причем нижняя поверхность 13 кольцевой перегородки 7 может быть выполнена выпуклой с переменным радиусом кривизны, а верхняя ее поверхность 12 - плоской. Кроме того кольцевая перегородка 7 выполнена диаметром ( $D_1$ ) равным  $D_1 = (0,7 \pm 0,9) D_0$ , а диаметр ( $D_2$ ) осевого отверстия перегородки 7 выполнен равным  $D_2 = (0,1 \pm 0,3) D_1$ , где  $D_0$  - внутренний диаметр цилиндрической емкости I. Перегородка 7 должна быть погружена в суспензию клеток на глубину ( $H$ ) не менее  $H \geq 0,02(D_1 - D_2)$ . Для вращения лопастного колеса 5 использована магнитная муфта 14, одна из подвижных частей 15 которой смонтирована на полой валу 6 над крышкой 2, а другая часть размещена на полой оси 16 посредством подшипников 17. Полая ось 16 расположена соосно валу 6 вокруг подвижной части 15 муфты 14. Часть 15 муфты 13 приводится во вращение, например, ременной передачей 18 от электродвигателя 19. В нижней части емкости I (на фиг.1,2) размещен патрубок 20 ввода культуральной среды и посевного материала. Этот же патрубок 20 служит для слива суспензии клеток после окончания процесса культивирования.

Работа предлагаемого аппарата осуществляется следующим образом.

Цилиндрическая емкость I с установленной кольцевой перегородкой 7 в стерильных условиях заполняют питательной средой так, чтобы над поверхностью среды в верхней части емкости оставалась полость для движения аэрирующего газа, а кольцевая перегородка 7 располагалась на глубине (H) не менее:

$H \geq 0,02(D_1 - D_2)$  относительно поверхности питательной среды в соответствии с вариантами, показанными на фиг. I и 2. Например, для емкости диаметром  $D_0 = 200$  мм оптимальными являются следующие параметры:  $D_1 = 160$  мм,  $D_2 = 32$  мм,  $H = 10$  мм. В соответствии с фиг. 2 плавучесть поплавков IO подбирают такой, чтобы кольцевая перегородка 7 плавала в жидкой среде на глубине  $H \geq 0,02(D_1 - D_2)$ . Далее устанавливают для культивирования клеток требуемый температурный режим, вводят посевную дозу клеток и включают электродвигатель I9. В зависимости от требований технологии устанавливают необходимое число оборотов лопастного колеса 5. При вращении колеса 5 над поверхностью суспензии клеток создается разрежение в приосевой зоне емкости и повышенное давление на периферии этой емкости. Под действием перепада давления между периферией и приосевой зоной газовой полости над поверхностью суспензии клеток формируется закрученный поток аэрирующего газа с полем скорости потенциального вихря на периферии емкости и осевым противотоком в приосевой зоне, который генерирует в жидкости аналогичное турбулентное вращательное движение с интенсивным перемешиванием вдоль оси емкости. Причем за счет установки кольцевой перегородки 7 в жидкости повышается интенсивность и направленность восходящего и нисходящего потока в суспензии клеток при низкой скорости (3-6 м/с) движения аэрирующего потока газа (т.е. повышается к.п.д. газового вихря). В процессе культивирования клеток аэрирующий газ взаимодействует с суспензией клеток через ее свободную поверхность над кольцевой перегородкой 7, не смешиваясь с жидкостью. Поэтому в суспензии клеток нет пузырьков газа, что исключает травмирование клеток и образование пены. Низкая скорость движения газового вихря (3-6 м/с) не вызывает отрыв капель суспензии с ее поверхности, что дополнительно

уменьшает травмирование клеток, а увеличение интенсивности движения восходящего и нисходящего потоков суспензии клеток позволяет осуществлять культивирование клеток без застойных зон при высоте заполнения емкости средой 5 равной или в несколько раз (2-3 раза) более диаметра ( $D_0$ ) этой емкости. Причем второй вариант выполнения механизма регулирования положения кольцевой перегородки 7 относительно поверхности суспензии клеток, когда кольцевая перегородка 7 свободно плавает посредством поплавков 10, позволяет снизить трение между поверхностями 12 и 13 перегородки 7 за счет ее вращения под воздействием потока аэрирующего газа на лопатки 11 в ту же сторону и с той же угловой скоростью, что и суспензия клеток. Снижение трения между поверхностями 12 и 13 плавающей перегородки 7 15 обеспечивает возможность снижения скорости движения аэрирующего газа в 1,5 раза (по сравнению с первым вариантом) при той же интенсивности перемешивания суспензии клеток. За счет разряжения в присековой зоне лопастного колеса 5 20 осуществляется подсос аэрирующего газа в емкость I через патрубок 3, а вследствие повышенного давления на периферии газовой полости над поверхностью суспензии - вывод газообразной среды из емкости I через патрубок 4. При этом достигается поддержание оптимального соотношения компонентов аэрирующего газа для обеспечения нормальных условий 25 культивирования клеток или микроорганизмов.

Таким образом, конструктивные особенности предлагаемого аппарата с различными вариантами механизма регулирования положения кольцевой перегородки относительно поверхности жидкой среды позволяет снизить энергозатраты на аэрацию и перемешивание суспензии клеток в 2-3 раза и снизить травмируемость этих клеток за счет уменьшения скорости движения аэрирующего газа, а значит и скорости вращения вала электродвигателя, т.е. повысить производительность процесса. 35

#### Промышленная применимость

Предлагаемый аппарат для суспензионного культивирования клеток тканей и микроорганизмов может широко использоваться в микробиологической, медицинской промышленности и сельскохоззяйственном производстве. 40

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 5            I. Аппарат для суспензионного культивирования клеток  
Тканей или микроорганизмов, содержащий цилиндрическую ем-  
кость (I) с крышкой (2) и патрубками (3 и 4) соответствен-  
но для подачи аэрирующего газа и отвода газообразной сре-  
ды, и устройство для аэрации и перемешивания среды, вклю-  
10            чающее горизонтальное лопастное колесо (5), укрепленное  
на вертикальном полом валу (6) и размещенное в верхней ча-  
сти емкости (I) непосредственно под крышкой (2), о т л и -  
ч а ю щ и й с я тем, что устройство для аэрации и перемешива-  
ния среды снабжено кольцевой перегородкой (7), установ-  
15            ленной в емкости (I) соосно лопастному колесу (5) с обра-  
зованием зазора между цилиндрической стенкой емкости  
(I) и кольцевой перегородкой (7) и механизмом регулирова-  
ния положения кольцевой перегородки (7) относительно пове-  
рхности суспензии клеток.
- 20            2. Аппарат по п. I, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что  
механизм регулирования положения кольцевой перегородки (7)  
относительно поверхности суспензии клеток выполнен в виде  
стоек (8), прикрепленных к крышке (2) и кольцевой перего-  
родке (7) посредством фиксаторов (9) с возможностью изме-  
25            нения положения кольцевой перегородки (7) по высоте емко-  
сти (I).
3. Аппарат по п. I, о т л и ч а ю щ и й с я тем,  
что механизм регулирования положения кольцевой перегородки  
(7) относительно поверхности суспензии клеток выполнен в  
30            виде поплавков (10) с направляющими лопастями (11), прик-  
репленными к верхней поверхности (12) кольцевой перегород-  
ки (7).
4. Аппарат по п. I, о т л и ч а ю щ и й с я тем,  
что нижняя поверхность (13) кольцевой перегородки (7) выпо-  
35            лнена выпуклой с переменным радиусом кривизны, а верхняя  
ее поверхность (12) - плоской.
5. Аппарат по пп. I, 4, о т л и ч а ю щ и й с я тем,  
что кольцевая перегородка (7) выполнена диаметром ( $D_1$ ) рав-  
ным  $D_1 = (0,7 \pm 0,9) D_0$ , а диаметр ( $D_2$ ) осевого отверстия этой  
40            перегородки (7) выполнен равным  $D_2 = (0,1 \pm 0,3) D_1$ , где  $D_0$  -

10

- внутренний диаметр цилиндрической емкости (I).

6. Аппарат по пп. I, 4, 5, отличающийся тем, что кольцевая перегородка (7) погружена в суспензию клеток на глубину (H) не менее  $H \geq 0,02(D_1 - D_2)$ .

1/1

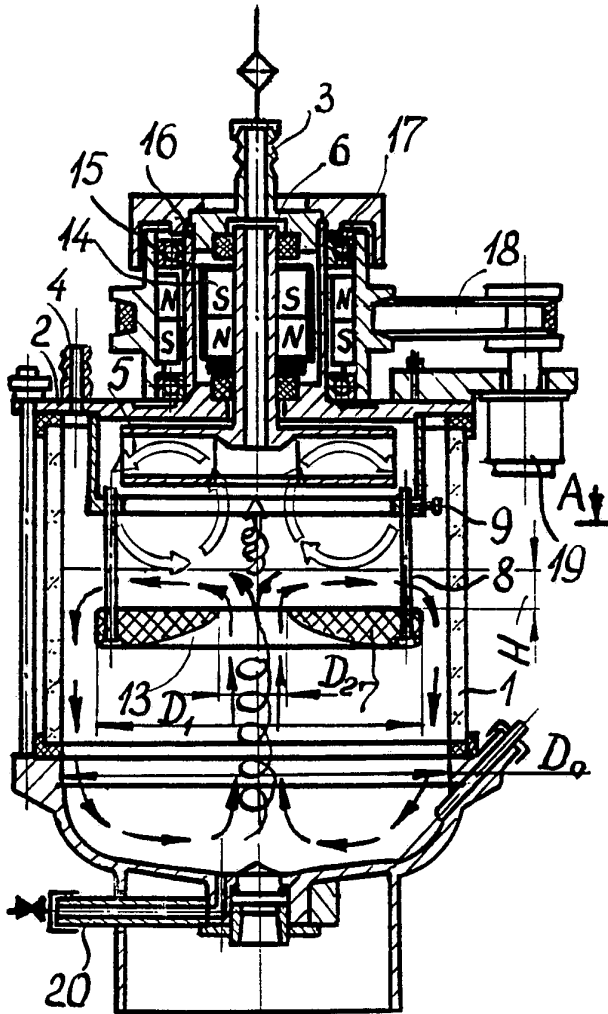


FIG. 1

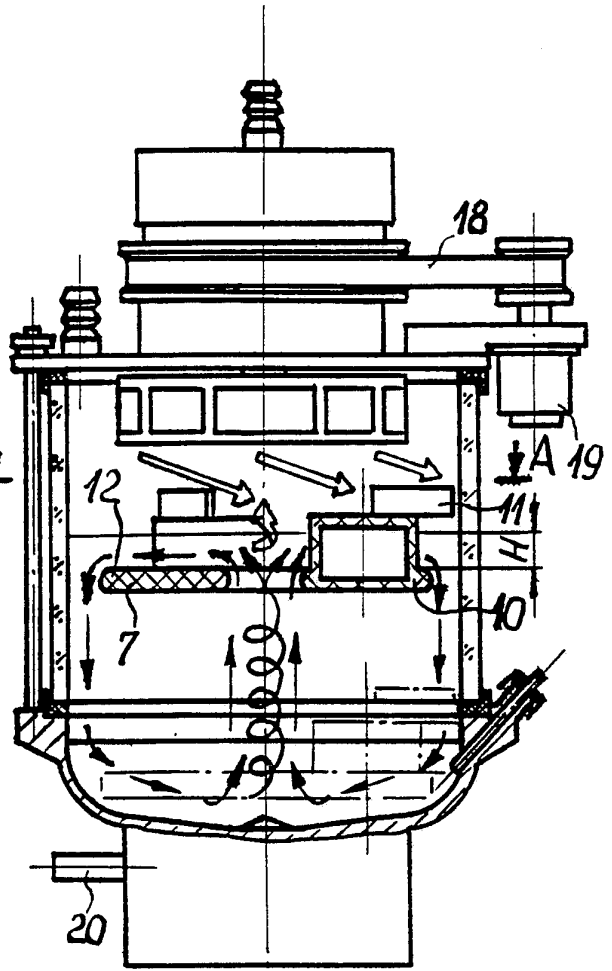
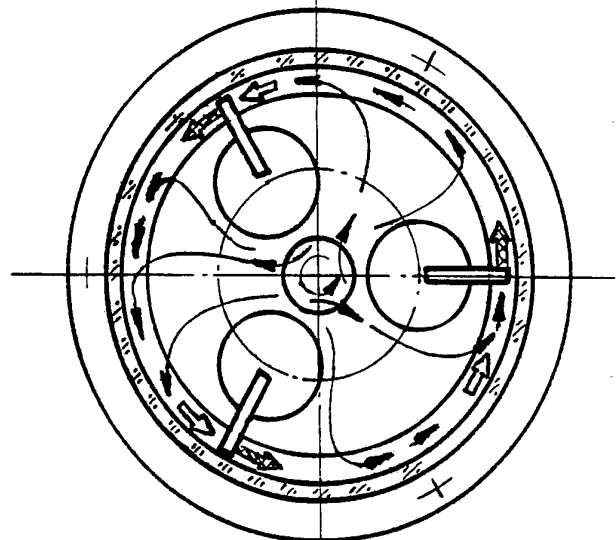


FIG. 2




## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 92/00143

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC <sup>5</sup> C12M 1/04 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC <sup>5</sup> C12M 1/00-3/10		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SU, A1, 1708829 (Kulyashev Jn. G. et al) 30 January 1992 (30.01.92), abstract	1-3
A	SU, A1, 1306944 (Kulishenko B.P. et al) 30 April 1987 (30.04.87)	1-6
A	FR, A5, 196209 (MULLER HANS), 24 July 1970 (24.07.70), fig. 1	1-6
A	FR, A5, 1601396 (SERRES FRANCOIS) 25 September 1970 (25.09.70)	1-6
A	Prospekt Vsesojuznogo nauchno - issledovatel'skogo yashurnogo instituta (VNIYaI), "Blok kultivatorov", 1989, Gosagroprom SSSR, (Vladimir)	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 November 1992 (18.11.92)		Date of mailing of the international search report 22 December 1992 (22.12.92)
Name and mailing address of the ISA/RU		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

<p>A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ</p> <p>C12M 1/04</p> <p>Согласно Международной патентной классификации (МКИ-5)</p>											
<p>B. ОБЛАСТИ ПОИСКА</p> <p>Проверенный минимум документации (Система классификации и индексы): МКИ-5</p> <p>C12M 1/00-3/10</p>											
<p>Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:</p> <p>Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, поисковые термины):</p>											
<p>C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Категория *</th> <th>Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей</th> <th>Относится к пункту No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>SU, A1, 1708829 (КУЛЯШЕВ Ю.Г. и другие), 30 января 1992 (30.01.92), реферат</td> <td>1-3</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>SU, A1, 1306944 (КУЛИШЕНКО Б.П. и другие) 30 апреля 1987 (30.04.87)</td> <td>1-6</td> </tr> </tbody> </table>			Категория *	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту No.	A	SU, A1, 1708829 (КУЛЯШЕВ Ю.Г. и другие), 30 января 1992 (30.01.92), реферат	1-3	A	SU, A1, 1306944 (КУЛИШЕНКО Б.П. и другие) 30 апреля 1987 (30.04.87)	1-6
Категория *	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту No.									
A	SU, A1, 1708829 (КУЛЯШЕВ Ю.Г. и другие), 30 января 1992 (30.01.92), реферат	1-3									
A	SU, A1, 1306944 (КУЛИШЕНКО Б.П. и другие) 30 апреля 1987 (30.04.87)	1-6									
<p><input checked="" type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы C <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении</p>											
<p>* Особые категории ссылочных документов:</p> <p>"A" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>"E" более ранний документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее.</p> <p>"L" документ, подвергавший сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано).</p> <p>"O" документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</p> <p>"P" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета.</p> <p>"&amp;" документ, являющийся патентом-аналогом</p> <p>"T" более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или даты приоритета и не порочащий заявку, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение.</p> <p>"X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной и изобретательским уровнем в сравнении с документом, взятым в отдельности</p> <p>"Y" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска и порочащий изобретательский уровень заявленного изобретения в очевидном для лица, обладающего познаниями в данной области техники, сочетании с одним или несколькими документами той же категории</p>											
<p>Дата действительного завершения международного поиска 18 ноября 1992 (18.11.92)</p>		<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске 22 декабря 1992 (22.12.92)</p>									
<p>Наименование и адрес Международного поискового органа: Научно-исследовательский институт государственной патентной экспертизы, Россия, 121855, Москва, Бережковская наб., 30-1 тел. (095) 240-58-88, факс (095) 243-33-37, телетайп 114818 ПОДАЧА</p>		<p>Подпись уполномоченного лица:  Н.Шепелев</p>									

С. (Продолжение) ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ		
Категория *)	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту No.
A	FR. A5. 196209 (MULLER HANS), 24 июля 1970 (24.07.70), фиг.1	1-6
A	FR. A5. 1601396 (SERRES FRANCOIS), 25 сентября 1970 (25.09.70)	1-6
A	Проспект Всесоюзного научно-исследовательского ящурного института (ВНИЯИ), "Блок культиваторов", 1989. Госагропром СССР. (Владимир)	1