



(51) МПК  
**A61K 31/4166** (2006.01)  
**A61K 31/539** (2006.01)  
**A61P 31/10** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: **2009142557/15**, **08.04.2008**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**08.04.2008**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
**20.04.2007 EP 07106656.7**

(43) Дата публикации заявки: **27.05.2011** Бюл. № 15

(45) Опубликовано: **27.05.2013** Бюл. № 15

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 9706690 A1**, **27.02.1997. MITANI SHIGERU et al: "Antifungal activity of the novel fungicide cyazofamid against Phytophthora infestans and other plant pathogenic fungi in vitro" PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY, Bd. 70, №.2, Juni 2001 (2001-06), Seiten 92-99, XP002451953 ISSN: 0048-3575 он-лайн [найдено 26.03.2012] [найдено из Интернет] <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=MITANI>> реферат.**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **20.11.2009**

(86) Заявка РСТ:  
**EP 2008/002758 (08.04.2008)**

(87) Публикация заявки РСТ:  
**WO 2008/128640 (30.10.2008)**

Адрес для переписки:

**105064, Москва, а/я 88, "Патентные поверенные Квашнин, Сапельников и партнеры", пат.пов. В.П. Квашнину, рег.№ 4**

(72) Автор(ы):

**ХОЙЗЕР-ХАН Изольде (DE),  
 ШТЕНЦЕЛЬ Клаус (DE),  
 ВАХЕНДОРФ-НОЙМАНН Ульрике (DE)**

(73) Патентообладатель(и):

**БАЙЕР КРОПСАЙЕНС  
 АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)**

**RU 2 482 845 C2**

**RU 2 482 845 C2**

**(54) ПРИМЕНЕНИЕ ФУНГИЦИДОВ ДЛЯ ОБРАБОТКИ МИКОЗОВ У РЫБ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к рыбоводству и ветеринарии. Применение флуоксастробина в качестве средства для борьбы против микозов у рыб и беспозвоночных, а также у всех стадий их развития, вызванных грибами

рода *Saprolegnia*, *Achlya*, *Aphanomyces*. Изобретение обеспечивает остановку развития или прекращение жизнедеятельности патогенных грибов при разведении и содержании рыб для профилактики и лечения заболеваний рыб в аквакультуре, в водоемах

для разведения, резервуарах для разведения,  
аквариумах, естественных водоемах для

спортивной ловли, прудах и морских  
резервуарах для рыб. 1 пр.

R U 2 4 8 2 8 4 5 C 2

R U 2 4 8 2 8 4 5 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
**A61K 31/4166** (2006.01)  
**A61K 31/539** (2006.01)  
**A61P 31/10** (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2009142557/15, 08.04.2008**

(24) Effective date for property rights:  
**08.04.2008**

Priority:

(30) Convention priority:  
**20.04.2007 EP 07106656.7**

(43) Application published: **27.05.2011 Bull. 15**

(45) Date of publication: **27.05.2013 Bull. 15**

(85) Commencement of national phase: **20.11.2009**

(86) PCT application:  
**EP 2008/002758 (08.04.2008)**

(87) PCT publication:  
**WO 2008/128640 (30.10.2008)**

Mail address:

**105064, Moskva, a/ja 88, "Patentnye poverennye  
Kvashnin, Sapel'nikov i partnery", pat.pov. V.P.  
Kvashninu, reg.№ 4**

(72) Inventor(s):

**KhOJZER-KhAN Izol'de (DE),  
ShTENTsEL' Klaus (DE),  
VAKhENDORF-NOJMANN Ul'rike (DE)**

(73) Proprietor(s):

**BAJER KROPSAJENS AKTsiENGEZEL'ShAFT  
(DE)**

**(54) APPLICATION OF FUNGICIDES FOR TREATMENT OF MYCOSES IN FISH**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.  
SUBSTANCE: invention relates to fish-breeding and veterinary. Application of fluoxastrobin as preparation for fighting mycoses in fish and invertebrates, as well as in all stages of their development, caused by fungi of genus Saprolegnia, Achlya, Aphanomyces.

EFFECT: invention ensures stop of development or cessation of vital activity of pathogenic fungi in breeding and maintenance of fish for prevention and treatment of fish diseases in aqua-culture, water bodies for breeding, reservoirs for breeding, aquariums, natural water bodies for sport fishing, ponds and sea reservoirs for fish.

1 ex

R U 2 4 8 2 8 4 5 C 2

R U 2 4 8 2 8 4 5 C 2

Изобретение касается способа профилактики и лечения микозов у рыб и беспозвоночных, а также у всех стадий их развития, вызванных грибами рода *Saprolegnia*, *Achlya*, *Aphanomyces* и другими видами, имеющими значение для аквакультуры (в дальнейшем именуемыми патогенными грибами), путем использования, по меньшей мере, одного фунгицида, представленного веществами из следующей группы: 2-[[[1-[3-(1-фтор-2-фенилэтил)окси]фенил]этилиден]амино]окси метил]-альфа-(метоксиимино)-N-метил-альфа-E-бензенацетамид, амизулбром, циазофамид, энестробин, фамоксадон, фенамидон, флуоксастробин, орикастробин, пикоксистробин и пирибенкарб.

Изобретение также касается средства, содержащего по меньшей мере один фунгицид из представленных в следующей группе: 2-[[[1-[3-(1-фтор-2-фенилэтил)окси]фенил]этилиден]амино]окси метил]-альфа-(метоксиимино)-N-метил-альфа-E-бензенацетамид, амизулбром, циазофамид, энестробин, фамоксадон, фенамидон, флуоксастробин, орикастробин, пикоксистробин и пирибенкарб, для профилактики и лечения микозов у рыб и беспозвоночных, а также у всех стадий их развития, вызванных грибами рода *Saprolegnia*, *Achlya*, *Aphanomyces* и другими видами, имеющими значение для аквакультуры (в дальнейшем именуемыми патогенными грибами). Оно находит применение при разведении и содержании рыбы на всех стадиях ее развития, особенно для профилактического и терапевтического использования у заболевших и подвергнувшихся стрессовому воздействию рыб.

Кроме того, изобретение касается использования средства для противомикотической обработки икры рыбы.

По причине возрастающей во всем мире потребности в рыбе, она все больше разводится с использованием аквакультуры. В качестве примеров для аквакультуры, не являющихся, однако, ограничивающими, следует назвать следующие важные виды: сома, форель, лосося, пангасиус и окуня. По причине близкого соседства рыб друг с другом эти существа, культивируемые в воде, являются чрезвычайно подверженными по отношению к воздействию патогенов, в частности патогенных грибов. Патогенные грибы, которые поражают как рыб, так и икринки, а также другие стадии развития, относятся к следующим родам: *Saprolegnia hypogyna*, *S.ferax*, *S.australis*, *S.declina*, *S.longicaulis*, *S.mixta*, *S.parasitica*, *S.sporangium*, *S.variabilis*, *Aphanomyces invadans* и *Achlyaflagellata* spp.

По причине микозов при разведении и содержании промысловой и декоративной рыбы, а также ракообразных и других беспозвоночных, возникают большие экономические потери (Bruno, D.W., Wood, B.P., 1999: *Saprolegnia* and other Oomycetes. В издании: Woo, P.T.K., Bruno, D.W. (Hrsg.): *Fisch Diseases and Disorder. Vol.3 Viral Bacterial and fungal infections*. CAB International, Wallingford).

Однако, до сих пор известно только небольшое количество веществ, которые являются подходящими для борьбы с микозами у рыб.

В прошлом в качестве активного вещества для профилактики и лечения микозов нередко применялся краситель Малахитовый зеленый. Однако, из-за его канцерогенных, мутагенных и тератогенных свойств это вещество в Германии допускается только для обработки икры рыбы, но не разрешено официально для лечения рыбы (Meyer, P.P.; Jorgenson, T.A., 1983: *Teratological and other effects of malachite green on development of rainbow trout and rabbits*. Trans. Am. Fish. Soc. 112, 818-824 (Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, 2002). Поскольку Малахитовый зеленый является красителем, то может происходить изменение окраски воды и обработанной рыбы. Кроме того, Малахитовый зеленый

имеет длительный период полувыведения, так что он может позднее оказываться в виде остатков в потребляемой рыбе (D.J.Alderman в Journal of Fish Diseases 8. (1985) 289-298).

5 Кроме того, на сегодняшний день используется формалин, который хотя обладает определенным фунгицидным эффектом по отношению к патогенным грибам, однако, в практическом использовании не является удовлетворительным и, кроме того, представляет проблему для безопасности при работе, особенно в замкнутых системах.

10 В немецком патенте DE 10237740 описывается применение природных и синтетических гуминовых веществ при разведении рыбы.

Еще, из немецкого патента DE 2037610 известно, что определенные бензимидазолы обладают действием против *Saprolegnia parasitica* в лабораторных условиях (in vitro). Однако потенциальное применение при разведении рыбы не упоминается.

15 В китайском патенте CN 1472448 описываются растительные лекарственные составы с фунгицидным эффектом для применения в качестве средств против *Saprolegniasis* у рыб, креветок и крабов. Эти составы содержат *Galla Chinensis* 40-70, *Cortex Phellodendri* (*Phellodendron Chinese* и/или *Phellodendron amurense*) 10-30, *Paeonia suffruticosa bark* 10-30, а также *Houttuynia cordata* 10-30% масс.

20 Также могут применяться чайные экстракты, содержащие различные полифенолы (японский патент JP 3698745).

В международной заявке WO 04002574 описываются смеси энзимов, содержащие глюканазу, для профилактики и лечения микозов у рыбы и на стадиях ее развития (икры).

25 В международной заявке WO 9805311 для борьбы с различными болезнями живущих в воде организмов, в частности, лососевых рыб и их икры, применяется бромопол (бром-2-нитропропан-1,3-диол).

30 Кроме того, известно применение диоксида хлора (международная заявка WO 9518534), 3-феноксикарбонилметокси-1,1,2-триод-1-пропена (японский патент JP 57116012), а также 2-пиридинтиол-1-оксида (японский патент JP 47019191) для использования против заболеваний, вызываемых *Saprolegnia*.

Из международной заявки WO 97006690 известно применение для борьбы с микозами у рыб крезоксимметила.

35 Однако, во-первых, эффективность этого вещества при использовании только лишь незначительных доз часто является неудовлетворительной. Во-вторых, это может приводить к ограничению переносимости обработки по причине токсических свойств для рыбы, так что действующая доза не может использоваться в достаточной мере.

40 Помимо этого, точное дозирование, особенно для растительных или чайных экстрактов или энзимных смесей является трудным из-за непостоянного уровня содержания в них действующих веществ. Кроме того, использование этих препаратов подходит только для отдельных видов рыб и их заболеваний. Помимо всего перечисленного, использование препаратов нередко ограничено в течение

45 промежутка времени задолго до вылова рыбы («заготовка») из-за их токсических свойств, поскольку необходимы большие сроки между использованием препаратов и потреблением рыбы.

50 Поскольку экологические и экономические требования к современным противогрибковым препаратам непрерывно повышаются, например в том, что касается спектра активности, токсичности, селективности, норм расходования, образования осадка и удобства промышленного производства, то сохраняется постоянная задача по разработке новых противогрибковых препаратов, которые, по

крайней мере в частичном диапазоне, обладают преимуществами по сравнению с уже известными.

К тому же, эти вещества обладают токсическим побочным действием. Применение, например, формалина, хлорамина Т и оксалата Малахитового зеленого часто связано с рядом побочных эффектов и рисков, так, например, они обладают канцерогенным, мутагенным, наносящим ущерб хромосомам, тератогенным потенциалом, действуют как отравляющий газ, кроме того, обнаруживаются последствия в виде клеточных патологий и повреждений многих органов, а также значительные изменения биохимических показателей крови (Sanchez и др. 1998; Srivastava и др. 2004; из диссертации St. Heidrich, 2005).

Наряду с чистыми дезинфицирующими средствами находят применение также и другие вещества. Сюда относятся уксусная кислота (для погружной обработки), хлориды натрия и кальция (для обработки с целью регулирования осмотического давления), карбонат натрия и диоксид углерода (для оглушения рыбы), а также сульфит натрия (для повышения показателя вылупляемости) и повидон йод (для дезинфекции поверхности икринок рыбы).

Причины недостатков традиционной профилактики и лечения являются результатом их многолетнего распространенного и отчасти необдуманного использования, например, в случае антибиотиков, химиотерапевтических средств, а также трифенилметановых красителей и прочих активных веществ для уничтожения бактериальных, паразитарных и обусловленных влиянием окружающей среды заболеваний, а также для повышения доходности. Отчасти благодаря такому использованию развились нежелательные виды устойчивости при лечении заболеваний у животных и людей. Кроме того, использование традиционных средств часто связано с сильными побочными эффектами, рисками и вредностью для окружающей среды.

Следовательно, в области аквакультуры существует повышенная потребность в эффективных средствах, которые контролируют патогенные организмы, снижающие продуктивность при коммерческом разведении рыбы. При обнаружении заболеваний у рыб большую роль всегда играет раннее принятие мер преимущественно профилактического характера, а также предотвращение и ослабление факторов, являющихся причиной болезни. По этой причине поиски в направлении альтернативных возможностей лечения заслуживают исключительного внимания. Применяемые средства должны были контролировать широкий спектр возбудителей и удовлетворять существующим предписаниям по технике безопасности. В данном изобретении выполняются эти критерии и предоставляются другие преимущества.

Неожиданно было обнаружено, что по меньшей мере один фунгицид, представленный веществами из следующей группы: 2-[[[1-[3-(1-фтор-2-фенилэтил)окси]фенил]этилиден]амино]окси]метил]-альфа-(метоксиимино)-N-метил-альфа-Е-бензенацетамид, амизулбром, циазофамид, энестробин, фамоксадон, фенамидон, флуоксастробин, орисастробин, пикоксистробин и пирибенкарб является хорошо подходящим для того, чтобы как предупреждать, так и излечивать микозы у рыб, креветок, крабов и других беспозвоночных, а также у всех их стадий развития, вызванных грибами рода *Saprolegnia*, *Achlya*, *Aphanomyces*, в частности, грибковых заболеваний, вызванных *Saprolegnia* spp. Средства согласно изобретению подходят для борьбы с микозами, которые вызываются видами *Saprolegnia* и/или *Achlya*, и/или *Aphanomyces*.

Применение вышеназванных фунгицидов при обработке имеет по сравнению с известными из уровня техники веществами, или, соответственно, методами обработки,

следующие преимущества: они показывают хорошую эффективность и не накапливаются в нежелательном количестве в организме рыб, они обладают благоприятными экологическими и прочими токсикологическими характеристиками, а также не обнаруживают неприемлемого воздействия на биоценоз.

5 Следовательно, изобретение касается применения по меньшей мере одного фунгицида, представленного веществами из следующей группы: 2-[[[1-[3-(1-фтор-2-фенилэтил)окси]фенил]этилиден]амино]окси]метил]-альфа-(метоксиимино)-N-метил-альфа-Е-бензенацетамид, мизулбром, циазофамид, энестробин, фамоксадон, 10 фенамидон, флуоксастробин, орисастробин, пикоксистробин и пирибенкарб для борьбы с микозами у рыб для всех популяций рыб и на всех стадиях их развития, в особенности таких, которые вызываются возбудителем *Saprolegnia*.

15 Фунгициды, применяемые в способе согласно изобретению, являются уже известными в качестве веществ с агрохимической активностью (сравни, например, Pesticide Manual, 13<sup>th</sup> edition).

Заболевания рыб играют роль при разведении рыб и в аквакультуре, в аквариумистике, а также для популяций рыб, живущих в естественных условиях. При этом следует различать разные виды заболеваний, такие как наследственные болезни, 20 инфекционные и вызываемые паразитами заболевания, травмирование, повреждения, обусловленные водой и повреждения, вызванные стрессовыми факторами в условиях содержания. Между иммунитетом, возбудителем болезни и условиями жизни имеет место сложная взаимосвязь эффектов, которая в конечном итоге определяет начало инфекционного заболевания. Большое количество частых заболеваний у рыб 25 вызывается при поражении паразитами. Паразиты также являются ответственными примерно за 50 процентов случаев со смертельным исходом у молодняка в аквариумистике. Поражение паразитами может, в зависимости от вида возбудителя, протекать медленно или взрывообразно и создает предпосылки к тому, чтобы 30 большинство или все животные в водоеме пострадали от болезней. Грибы, бактерии и вирусы также могут служить причинами болезней у рыб.

Заболевания, вызываемые грибами, называют микозами. При этом речь может также идти о вторичной инфекции, то есть о том, что до возникновения микоза рыбы 35 или водоем уже были поражены другими заболеваниями. Грибы могут также существовать как первичные паразиты. Поскольку грибы имеют также ограничивающую оболочку, то проникшие в кожный покров микозы могут быть излечены только с большими трудностями.

*Saprolegnia* относится к классу оомицетов. Заболевшие рыбы проявляют следующие 40 симптомы: у них снаружи имеются белые с сероватым оттенком грибковые поражения, имеющие вид клочков ваты. Кроме того, эти грибы могут неоднократно поселяться на рыбе, если защищающий слизистый слой или эпидермис травмирован. Разрастания грибов такого типа могут быть последствиями колотых или укушенных ран, причиненных другими организмами или от механических повреждений, а также 45 вызываться воздействием температуры или сточных вод. Однако опасности подвергаются также и икринки рыбы. Естественно, грибок встречается во всех пресных водоемах и действует на ослабленную рыбу. Часто оказывается, что сильно поражены особенно старые мужские особи форели. *Saprolegnia* представляет собой как 50 паразита, поражающего ослабленные особи, который является вторичным, так и первичного паразита, который может непосредственно поражать рыбу и ее икринки. Кроме того, он может поражать все виды рыб.

Целью данного изобретения является выявление области применения при

предотвращении и лечении повреждений у рыб, которые возникают при вылавливании, транспортировке и содержании, повышение уровня доходности при разведении рыбы, а также при обработке икры и обеспечение бесперебойного функционирования оборудования при разведении в аквакультуре и в аквариумистике.

5 Фунгициды могут быть представлены как в форме индивидуальных веществ, так и в виде смеси различных возможных изомерных форм, в частности, стереоизомеров, таких как E- и Z-, трео- и эритро-, а также оптических изомеров, таких как R- и S-изомеры или атропоизомеры, а при необходимости также таутомеры. Данное  
10 изобретение включает как чистые изомеры, так и их смеси.

В зависимости от вида заместителей, описанных выше, указанные фунгициды обладают кислыми или основными свойствами и могут образовывать соли, а при необходимости также и внутренние соли. В случае, если фунгициды содержат  
15 гидрокси-, карбокси- или другие группы, индуцирующие кислотные свойства, то эти соединения могут взаимодействовать с основаниями с образованием солей.

Подходящими основаниями являются, например, гидроксиды, карбонаты, кислые карбонаты щелочных и щелочноземельных металлов, в частности подобные соединения натрия, калия, магния и кальция и, кроме того, аммиак, первичные,  
20 вторичные или третичные амины с алкильными остатками, содержащими от 1 до 4 атомов углерода, моно-, ди- и триалканоламины из спиртов, содержащих от 1 до 4 атомов углерода, холин, а также хлорхолин. В случае, если фунгициды содержат  
амино-, акиламино- или другие группы, индуцирующие основные свойства, то эти  
25 соединения могут взаимодействовать с кислотами с образованием солей.

Подходящими кислотами являются, например, минеральные кислоты, такие как соляная, серная и фосфорная кислоты, органические кислоты, такие как уксусная кислота или щавелевая кислота, и кислые соли, такие как  $\text{NaHSO}_4$  и  $\text{KHSO}_4$ . Соли,  
30 полученные таким образом, также обладают фунгицидными свойствами.

Фунгициды, которые необходимо применять согласно изобретению, приведены  
35 выше.

Предпочтительными являются фунгициды, представляющие собой вещества из следующей группы: амизулбром, циазофамид, энестробин, фамоксадон, фенамидон,  
40 флуоксастробин, орисастробин, пикоксистробин и пирибенкарб.

Особенно предпочтительными являются фунгициды, представляющие собой вещества из следующей группы: энестробин, фамоксадон, фенамидон,  
45 флуоксастробин, орисастробин и пикоксистробин.

Наиболее предпочтительными являются фунгициды, представляющие собой вещества из следующей группы: фенамидон и фамоксадон.

Кроме того, наиболее предпочтительными являются фунгициды, представляющие собой вещества из следующей группы: энестробин, орисастробин и флуоксастробин.

В высшей степени предпочтительными являются фунгициды, представляющие собой вещества фенамидон и флуоксастробин.

45 В способе согласно изобретению способы применения и сами средства могут быть выбраны как по-отдельности, так и в виде комбинации из нескольких фунгицидов.

Согласно изобретению фунгицид добавляется к воде в сооружениях для аквакультуры, например, в аппаратах для инкубации икры, водоемах для разведения, резервуарах для разведения, плавательных бассейнах, емкостях для корма,  
50 аквариумах, естественных водоемах для спортивной рыбалки и разведения морской рыбы и своим воздействием вызывает торможение роста или подавление жизнедеятельности патогенных грибов. Под сооружениями для аквакультуры

подразумевают оборудование, которое служит для разведения рыбы или беспозвоночных в пресной воде, морской воде смешанной с пресной, или в соленой воде. Фунгициды добавляются к воде. Доза определяется в зависимости от характеристики воды (органической нагрузки) в сооружении для аквакультуры, активностью фунгицида и стадией развития рыбы, которая подлежит обработке. Уровень активности поддерживается при помощи непрерывного или периодического прибавления, что подавляет существующие микозы и препятствует появлению новых инфекций.

Нормы расхода, в зависимости от вида и стадии развития рыбы и от типа фунгицида, в пересчете на активное вещество, составляют от 0,1 мкг/л до 1 г/л, предпочтительно от 1 мг/л до 100 мг/л, наиболее предпочтительно от 5 мкг/л до 1 мг/л. Как правило, в более высоких концентрациях нет надобности, однако, в зависимости от вида соединения или способа применения, особенно в случае искусственных систем, таких как, например, резервуары для разведения рыбы или аквариумы, при обработке на стадиях икринок, личинок и мальков они могут быть необходимы.

Кроме того, эффект по отношению к микозам достигается тем, что фунгициды не только используются в свободном виде в водной среде в сооружении для аквакультуры, но также и в виде, связанном с поверхностью (слизистой оболочкой) организмов, которые необходимо защитить, или их икринок. Этот метод следует предпочесть в том случае, когда высокая опасность заражения делает необходимым более высокое содержание фунгицида или если при высоком расходе воды в сооружении для аквакультуры невозможно постоянное прибавление смеси фунгицидов. Такое связывание достигается при помощи ограниченной во времени предварительной инкубации для обработки животных или их икринок при повышенной концентрации фунгицида, причем, наряду со смесью фунгицидов, предпочтительно используются вещества, которые усиливают связывание фунгицида.

Эффективное количество фунгицида включает, например, количество, дозируемое на одну рыбу, равное приблизительно величине от 1 мкг до 10 мг/кг/день, которое может вводиться в виде одной дозы или в виде разделенного на отдельные дозы, например, от 1 до 4, в течение дня. Предпочтительно соединения вводятся с дозировкой менее чем 10 мг/кг/день, в виде одной дозы или разделенными на количество от 2 до 4 доз.

Активное вещество может применяться непосредственно или перед применением быть смешано с обычными инертными носителями. В принципе, в качестве инертных носителей подходят такие вещества, которые облегчают или обеспечивают равномерное распределение активного вещества в воде или соответственно на поверхности (слизистой оболочке) организмов, которые необходимо защитить или их икринок.

Активные вещества в зависимости от их физических и/или химических свойств, в каждом из случаев, могут быть переведены в обычные композиции, такие как растворы, эмульсии, суспензии, порошки, пены, пасты, грануляты, аэрозоли, мелкие капсулы в полимерных материалах и обволакивающие массы для семенного материала, а также композиции для холодного, получаемого методом ультра низкого объема (ULV) и горячего тумана.

Эти композиции получают известными методами, например, при смешении активного вещества с разбавителями, или также с жидкими растворителями, газами, сжижаемыми под давлением, и/или с веществами-носителями, при необходимости с

применением поверхностно-активных средств, а также эмульгаторов и/или диспергаторов и/или пенообразующих средств. В случае использования воды в качестве разбавителя могут применяться также, например, органические растворители в качестве вспомогательных растворителей. В качестве жидких растворителей

5 главным образом принимаются в расчет следующие: ароматические соединения, такие как ксилол, толуол или алкилнафталины, хлорированные ароматические соединения или хлорированные алифатические углеводороды, такие как хлорбензол, хлорэтилен или метилхлорид, алифатические углеводороды, такие как циклогексан, или

10 парафины, например, нефтяные фракции, спирты, такие как бутанол или гликоль, а также их простые и сложные эфиры, кетоны, такие как ацетон, метилэтилкетон, метилизобутилкетон или циклогексанон, сильно полярные растворители, такие как диметилформамид и диметилсульфоксид, а также вода. Под сжиженными

15 газообразными разбавителями или носителями подразумеваются такие жидкости, которые при нормальной температуре и нормальном давлении являются газообразными, например, аэрозоли с рабочими газами, такими как галогенуглеводороды, а также бутан, пропан, азот и диоксид углерода. В качестве

20 твердых веществ-носителей рассматривают, например, натуральные минеральные порошки, такие как каолин, глинозем, тальк, мел, кварц, аттапульгит, монтмориллонит или диатомитовая земля, а также синтетические минеральные порошки, такие как высокодисперсные кремниевая кислота, оксид алюминия и силикаты. В качестве твердых носителей для образования гранулята рассматриваются,

25 например, дробленые и фракционированные естественные горные породы, такие как кальцит, пемза, мрамор, сепиолит, доломит, а также синтетические грануляты из неорганических и органических порошков, а также грануляты из органических материалов, таких как древесная мука, скорлупа кокосового ореха, кукурузные початки и стебли табачного растения. В качестве эмульгирующих и/или

30 пенообразующих средств рассматриваются, например, неионогенные и анионогенные эмульгаторы, такие как сложные эфиры из полиоксиэтилена и жирных кислот, простые эфиры из полиоксиэтилена и жирных спиртов, например, простой алкиларилловый эфир полигликоля, алкилсульфонаты, алкилсульфаты,

35 арилсульфонаты, а также белковый гидролизат. В качестве диспергирующих средств рассматриваются, например, сульфитный щелок с лигнином и метилцеллюлоза.

В композициях можно применять средства, улучшающие адгезию, такие как карбоксиметилцеллюлоза, природные и синтетические порошкообразные, зернистые или латексоподобные полимеры, такие как гуммиарабик, поливиниловый спирт,

40 поливинилацетат, а также природные фосфолипиды, такие как кефалины и лецитины, и синтетические фосфолипиды. Другими добавками могут быть минеральные и растительные масла.

Можно применять красители, такие как неорганические пигменты, например, оксид железа, оксид титана, берлинская лазурь, а также органические красители, такие как

45 ализариновые, азо- и металлфталоцианиновые красители, а также питательные микроэлементы, такие как соли железа, марганца, бора, меди, кобальта, молибдена и цинка.

Как правило, композиции содержат от 0,1 до 95 массовых процента активного

50 вещества, предпочтительно от 0,5 до 90%.

Предметом изобретения является способ обработки эффективным фунгицидом рыбы, пораженной микозом, а также всех стадий ее развития.

Очевидно, что конкретная доза, а также частота дозирования могут варьироваться

для определенных видов рыб и в зависимости от стадии развития и зависят от большого числа факторов, включая эффективность применяемого конкретного соединения, метаболической устойчивости и продолжительности действия этого соединения, вида, возраста, массы, общего состояния здоровья, половой принадлежности и питания рыбы, способа и времени введения препарата, скорости выведения и тяжести конкретного состояния.

Данное изобретение представляет также лекарственное средство для ветеринарии, которое включает, по меньшей мере, один фунгицид, который может излечивать заболевания, вызываемые *Saprolegnia* и другие заболевания рыб, в количестве, эффективном для этих целей, а также совместимый с фармацевтическим применением носитель или совместимый с фармацевтическим назначением растворитель. Композиции согласно изобретению могут содержать другие терапевтические средства, такие как описываемые далее, и могут составлять композиции, например, с применением традиционных твердых или жидких носителей или средств для разбавления, таких как фармацевтические добавки тех видов, которые подходят для желаемого введения препарата (например, вспомогательные вещества, загустители, консерванты, стабилизаторы, ароматические добавки и т.д.), согласно техническим приемам, которые хорошо известны из области фармацевтической технологии или требуются в принятой фармацевтической практике.

Вышеописанные активные фунгициды могут применяться любым подходящим способом, например, перорально, в форме таблеток, капсул, гранул или порошка, сублингвально, защежно, парентерально, например, при помощи подкожных, внутривенных, внутримышечных или внутривенных инъекций или инфузий (например, в виде стерильных, пригодных для инъекций, водных или неводных растворов или суспензий), поверхностно, например, в виде крема или мази или как композиции для дозированного приема, которые содержат нетоксичный, совместимый с фармацевтическим использованием носитель или разбавитель. Фунгициды могут, например, вводиться в форме, которая подходит для немедленного высвобождения или пролонгированного высвобождения. Немедленное высвобождение или пролонгированное высвобождение могут быть достигнуты при применении подходящих лекарственных средств, которые содержат вышеописанные активные фунгициды или, в частности, в случае пролонгированного высвобождения, при использовании приспособлений, таких как подкожные имплантаты или осмотические насосы. Соединения могут также вводиться липосомально. Например, активное вещество может применяться в виде композиции, такой как таблетка, капсула, раствор или суспензия, которые содержат от примерно 5 до примерно 500 мг на единичную дозировку соединения или смеси соединений из списка вышеприведенных фунгицидов или при наружном применении (от 0,01 до 5% масс. фунгицида, от одной до пяти обработок в течение дня). Они могут также традиционным способом быть смешаны с физиологически совместимым носителем, вспомогательным веществом, связующим веществом, консервантом, стабилизатором, ароматизатором и т.д. или с носителем для наружного применения. Соединения могут также составлять такие композиции, как стерильные растворы или суспензии для парентерального введения. Приблизительно от 0,1 до 500 мг фунгицида может быть смешано с физиологически совместимым носителем, вспомогательным веществом, связующим веществом, консервантом, стабилизатором и т.д. в форме для однократного применения, такой, как требуется в принятой фармацевтической практике. Количество действующего вещества в этих композициях или лекарственных формах предпочтительно является таким, что

подходящая дозировка сохраняется в указанной области.

Например, композиции для перорального введения включают суспензии, которые могут содержать, например, микрокристаллическую целлюлозу для придания массы, альгиновую кислоту или альгинат натрия в качестве суспендирующих средств, метилцеллюлозу в качестве усилителя вязкости и подслащивающее вещество или ароматизатор, такие, как известны в технике, а также таблетки с немедленным высвобождением, которые могут содержать, например, микрокристаллическую целлюлозу, дикальций фосфат, крахмал, стеарат магния и/или лактозу и/или другие вспомогательные вещества, связующие вещества, наполнители, расщепители, разбавители и смазывающие вещества, как те, что известны в технике. Примерами форм, которые могут применяться, являются формованные таблетки, прессованные таблетки или лиофилизированные таблетки. Композиции включают, например, подобные формы, в которых смешаны фунгицидные активные вещества с быстрорастворимыми растворяющими агентами, такими как маннитол, лактоза, сахароза и/или циклодекстрины. В таких композициях также могут содержаться вспомогательные вещества с высокой молекулярной массой, такие как целлюлоза (Avicel) или полиэтиленгликоль (ПЭГ). Такие композиции также могут содержать вспомогательное вещество, чтобы способствовать адгезии на слизистой оболочке, такое как гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), натрийкарбоксиметилцеллюлоза (НКМЦ), сополимер ангидрида малеиновой кислоты (например, Gantrez) и средство для регулирования высвобождения, такое как сополимер полиакрила (например, Carborol 934). Также для простого приготовления и применения могут добавляться смазочное средство, вещество, придающее скользкость, ароматизатор, красящее средство и стабилизаторы.

Вышеупомянутые фунгициды могут вводиться или индивидуально или в комбинации с другими дополнительными фунгицидами. В частности, выгодными являются комбинации из фунгицидов, которые также обладают активностью по отношению к микозам у рыб, для того, чтобы соответственно подстраховать действие и эффективно предотвратить возникновение резистентности грибкового возбудителя по отношению к активному веществу.

Подтверждение эффективности средства для обработки может быть доказано при помощи лабораторного эксперимента или при проведении эксперимента с подопытными животными. Лабораторный эксперимент позволяет точно охарактеризовать эффективность соединений по их действующей способности. Для этого активные вещества прибавляются к питательной среде, и после определенного инкубационного периода определяется рост грибов. В экспериментах с подопытными животными обрабатываются, например, икринки разводимых рыб. Для этого в резервуар с водой, в котором содержится икра рыбы, добавляется средство для обработки в подходящей концентрации. Это осуществляется, например, подачей воды, которая непрерывно поступает в инкубационный резервуар при разведении рыбы. По окончании введения средства для обработки циркуляцию воды блокируют на некоторое время, для того, чтобы средство для обработки могло подействовать. Эта обработка может проводиться однократно или непрерывно в течение нескольких дней или также с ежедневной периодичностью или через несколько дней, в течение промежутка времени продолжительностью от минут до небольшого количества часов. Затем средство для обработки удаляется из инкубационного резервуара при помощи замены воды. Эффективность и переносимость обработки устанавливается на

основании количества живых и не пораженных грибами икринок. Эффективность и переносимость для вылупившихся, развивающихся рыб или взрослых особей определяется в водном резервуаре, в котором культивируют рыбу. Для этого средство для обработки подается в резервуар для рыб. По окончании введения средства для обработки циркуляцию воды блокируют на некоторое время, для того, чтобы средство для обработки могло подействовать. Эта обработка может проводиться однократно или непрерывно в течение нескольких дней или также с ежедневной периодичностью или через несколько дней, в течение промежутка времени продолжительностью от минут до небольшого количества часов. Эффективность и переносимость обработки устанавливается на основании количества живых рыб и степени поражения грибом.

Изобретение более подробно поясняется на следующем примере.

Пример исполнения изобретения

Пример 1: определение эффективности веществ по отношению к грибам, паразитирующим на рыбах, например, *Saprolegnia* spp.

Изолят *Saprolegnia parasitica* (CBS 540.67, Centraalbureau voor Schimmel-cultures, Baarn, Нидерланды) наносят и размножают при 20°C в темноте на ПД-агаре (39 г/л конечная концентрация). Для определения величины эффективной дозы ЭД<sub>50</sub> пластинки ПД-агара смешивают с фунгицидом, эффективность которого необходимо определить, в следующем ряду концентраций: 0-0,03-0,1-0,3-1-3-10-30 м.д. Для каждого случая в среду, находящуюся в чашках Петри, с различными концентрациями фунгицида, помещаются затравки с *Saprolegnia parasitica*.

Пластинки подвергают инкубированию в течение трех дней при 20°C в темноте, а затем измеряют рост грибов на пластинке из агара и рассчитывают величину ЭД<sub>50</sub> из сравнения с необработанным контрольным образцом.

В этом эксперименте такие фунгициды, как например, флуоксастробин, фенамидон, циазофамид, фамоксадон и пирибенкарб демонстрируют показатель величины ЭД<sub>50</sub>, равный или меньший чем 5 м.д.

#### Формула изобретения

Применение флуоксастробина в качестве средства для борьбы против микозов у рыб и беспозвоночных, а также у всех стадий их развития, вызванных грибами рода *Saprolegnia*, *Achlya*, *Aphanomyces*.