



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I488625 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：102125866

(22)申請日：中華民國 97 (2008) 年 04 月 18 日

(51)Int. Cl. : A61K31/4166 (2006.01)

A61K31/539 (2006.01)

A61P31/10 (2006.01)

(30)優先權：2007/04/20

歐洲專利局

07106656.7

(71)申請人：拜耳作物科學股份有限公司 (德國) BAYER CROPSCIENCE

AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

(72)發明人：郝 斯爾 HAEUSER-HAHN, ISOLDE (DE)；克 勞斯 STENZEL, KLAUS (DE)；

巫 理克 WACHENDORFF-NEUMANN, ULRIKE (DE)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

TW 200526122A

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：1 項 圖式數：0 共 21 頁

(54)名稱

殺真菌劑用於治療魚類真菌病之用途 (二)

USE OF FUNGICIDES FOR THE TREATMENT OF FISH MYCOSES

(57)摘要

一種用於保護魚類及無脊椎動物及其全部的發育階段以對抗或治療由水黴屬(Saprolegnia)、絲囊黴屬(Aphanomyces)、鞭綿黴(Achlyaflagellata)真菌及水產養殖重要的其他種真菌造成之真菌病的方法，其藉由使用下述之化合物：2-[[[1-[3-(1-氟-2-苯基乙基)氧]苯基]亞乙基]胺基]氧]甲基]alpha-(甲氧基亞胺基)-N-甲基-alphaE-苯乙醯胺、呋唑磺菌胺(amisulbrom)、賽座滅(cyazofamid)、因司唑賓(enestrobin)、凡殺同(famoxadone)、咪唑菌酮(fenamidone)、氟嘧菌酯(fluxastrobin)、呋噻菌胺(orysastrobin)、啞氧菌酯(picoxystrobin)及吡本卡布(pyribencarb)，此種用途造成一種病原性真菌(pathogenic fungi)之抑制或摧毀。

包含至少一種用於魚的養殖及管理之挑選自上述類型之殺真菌劑之組成物係適於用預防及治療在繁殖的池塘、繁殖的貯水槽、水族箱、天然獵魚場之延伸處、水塘、及海魚農場，供水產養殖中的魚之疾病，相關的使用型式可為加至水及飼料中及直接的施用，添加根據本發明的組成物至水中係減少魚苗及魚的真菌感染。

Process for the protection of fish and invertebrates and all their stages of development against or for the treatment of mycoses caused by fungi of the genera Saprolegnia, Aphanomyces, Achlyaflagellata and other species important in aquacultures by use of 2-[[[1-[3-(1-fluoro-2-phenylethyl)oxy]-phenyl]-ethylidene]amino]oxy]methyl]alpha-(methoxyimino)-N-methyl-alphaE-benzeneacetamide, amisulbrom, cyazofamid, enestrobin, famoxadone, fenamidone, fluxastrobin, oryastrobin, picoxystrobin and pyribencarb. This use leads to an inhibition or destruction of pathogenic fungi.

The composition, comprising at least one fungicide selected from the abovementioned group for use in fish farming and keeping is suitable for the prophylaxis and therapy of diseases of fish in aquaculture, in breeding ponds, breeding tanks, aquariums, natural stretches of game fish waters, ponds, and marine fish farms. Addition to the water and feed and direct application are the associated use forms. The addition of the composition according to the invention to the water decreases fungal infections of spawn and fish.

公告本

附件
(一)

發明摘要

※ 申請案號：

102125866 (B) 971140453 (B)

※ 申請日：

97.4.18

※ IPC 分類：

A 61K 31/4166 (2006.01)

A 61K 31/539 (2006.01)

A 61P 31/10 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

殺真菌劑用於治療魚類真菌病之用途(二)

USE OF FUNGICIDES FOR THE TREATMENT OF FISH MYCOSES

【中文】

一種用於保護魚類及無脊椎動物及其全部的發育階段以對抗或治療由水黴屬(*Saprolegnia*)、絲囊黴屬(*Aphanomyces*)、鞭綿黴(*Achlyaflagellata*)真菌及水產養殖重要的其他種真菌造成之真菌病的方法，其藉由使用下述之化合物：2-[[[1-[3-(1-氟-2-苯基乙基)氧]苯基]亞乙基]胺基]氧]甲基]alpha-(甲氧基亞胺基)-N-甲基-alphaE- 苯乙醯胺、吡啶磺菌胺(amisulbrom)、賽座滅(cyazofamid)、因司唑賓(enestrobin)、凡殺同(famoxadone)、咪唑菌酮(fenamidone)、氟嘧菌酯(fluxastrobin)、肱醚菌胺(orysastrobin)、啉氧菌酯(picoxystrobin)及吡本卡布(pyribencarb)，此種用途造成一種病原性真菌(pathogenic fungi)之抑制或摧毀。

包含至少一種用於魚的養殖及管理之挑選自上述類型之殺真菌劑之組成物係適於用預防及治療在繁殖的池塘、繁殖的貯水槽、水族箱、天然獵魚場之延伸處、水塘、及海魚農場，供水產養殖中的魚之疾病，相關的使用型式可為加至水及飼料中及直接的施用，添加根據本發明的組成物至水中係減少魚苗及魚的真菌感染。

【英文】

Process for the protection of fish and invertebrates and all their stages of development against or for the treatment of mycoses caused by fungi of the genera *Saprolegnia*, *Aphanomyces*, *Achlyaflagellata* and other species important in aquacultures by use of 2-[[[1-[3-(1-fluoro-2-phenylethyl)oxy]-phenyl]-ethylidene]amino]oxy)methyl]alpha-(methoxyimino)-N-methyl-alphaE-benzeneacetamide, amisulbrom, cyazofamid, enestrobin, famoxadone, fenamidone, fluoxastrobin, oryastrobin, picoxystrobin and pyribencarb. This use leads to an inhibition or destruction of pathogenic fungi.

The composition, comprising at least one fungicide selected from the abovementioned group for use in fish farming and keeping is suitable for the prophylaxis and therapy of diseases of fish in aquaculture, in breeding ponds, breeding tanks, aquariums, natural stretches of game fish waters, ponds, and marine fish farms. Addition to the water and feed and direct application are the associated use forms. The addition of the composition according to the invention to the water decreases fungal infections of spawn and fish.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 無 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

殺真菌劑用於治療魚類真菌病之用途(二)

USE OF FUNGICIDES FOR THE TREATMENT OF FISH MYCOSES

【技術領域】

【0001】 本發明關於一種方法，供預防及治療魚與無脊椎動物 (invertebrates) 以及其發育的全部階段中由水黴屬 (*Saprolegnia*)、綿霉屬 (*Achlya*)、絲囊黴屬 (*Aphanomyces*) 真菌及在水產養殖上重要的其他種真菌(下面稱之為病原性真菌)造成之真菌病 (mycoses)，其係藉由使用至少一種挑選自下類之殺真菌劑：2-[[[1-[3-(1-氟-2-苯基乙基)氧]苯基]亞乙基]胺基]氧]甲基]- α -(甲氧基亞胺基)-N-甲基- α E-苯乙醯胺、吡啶磺菌胺 (amisulbrom)、賽座滅 (cyazofamid)、因司唑賓 (enestrobin)、凡殺同 (famoxadone)、咪唑菌酮 (fenamidone)、氟嘧菌酯 (fluoxastrobin)、肟醚菌胺 (orysastrobin)、啉氧菌酯 (picoxystrobin) 及吡本卡布 (pyribencarb)。

【0002】 本發明同樣的關於包含至少一種挑選自下述化合物之殺真菌劑組合物：2-[[[1-[3-(1-氟-2-苯基乙基)氧]苯基]亞乙基]胺基]氧]甲基]- α -(甲氧基亞胺基)-N-甲基- α E-苯乙醯胺、吡啶磺菌胺 (amisulbrom)、賽座滅 (cyazofamid)、因司唑賓 (enestrobin)、凡殺同 (famoxadone)、咪唑菌酮 (fenamidone)、氟嘧菌酯 (fluoxastrobin)、肟醚菌胺 (orysastrobin)、啉氧菌酯

(picoxystrobin)及吡本卡布(pyribencarb)，供用於預防及治療魚與無脊椎動物(invertebrates)以及其發育的全部階段中由水黴屬(*Saprolegnia*)、綿霉屬(*Achlya*)、絲囊黴屬(*Aphanomyces*)真菌及在水產養殖上重要的其他種真菌(下面稱之為病原性真菌)造成之真菌病(mycoses)，此組成物被使用於魚的養殖及管理，用於其所有的發育階段，尤其是供預防及治療生病的及受驚嚇的魚。

【0003】 本發明也相關於一種組成物之用途，供魚苗之抗黴菌處理。

【先前技術】

【0004】 由於全球性增加對魚產之需求，水產養殖係保持增加中，舉例而言，但不限於，可被提及與水產養殖相關之下述魚種：鯰魚(catfish)、鱒魚(trout)、鮭魚(salmon)、巨鯰(*Pangasius*)及河鱸(perch)，由於魚彼此之間的接近度，這類型的水產養殖類極易受到病原菌的影響，特別是病原性真菌。會攻擊魚及魚卵兩者及其他發育階段之病原性真菌係屬於下述屬之真菌：水黴(*Saprolegnia hypogyna*)、*S. ferax*、*S. australis*、*S. declina*、*S. longicaulis*、*S. mixta*、*S. parasitica*、*S. sporangium*、*S. variabilis*、絲囊黴(*Aphanomyces imadans*)及鞭綿黴(*Achlyaflagellata*)各屬。

【0005】 由於真菌病(mycoses)之結果，導致有生產力的及觀賞魚之農場經營與養殖以及也包括甲殼類動物(crustaceans)及其他的無脊椎動物(invertebrates)之高度經濟損失(Bruno, D. W., Wood, B.P., 1999: *Saprolegnia and other Oomycetes*. In: Woo, P.T.K., Bruno, D. W. (Ed): *Fish Diseases and Disorder. Vol.3 Viral, Bacterial and fungal infections*. CAB International, Wallingford)。

【0006】 然而，至目前為止，僅有少數物質已知為適於供控制魚的真菌病。

【0007】 過去，孔雀綠(malachite green)常被使用作為供預防及治療真菌病之一種活性物質，由於其致癌(carcinogenic)、致突變(mutagenic)及致畸(teratogenic)的性質，此物質僅在德國被允許處理魚卵，但不被允許處理魚(Meyer, F.P.; Jorgenson. T.A., 1983: *Teratological and other effects of malachite green on development of rainbow trout and rabbits. Trans. Am. FishSoc. 112, 818-824, (Bundesinstitut fur gesundheitlichen Verbraucherschutz and Veterinarmedizin [Federal Institute for Consumer Protection of Health and Veterinary Medicine], 2002)*，由於孔雀綠是一種染料，它會造成水及受處理的魚之變色，此外，孔雀綠具有長的半衰期，使得其會殘留於魚體內而需延後被消費的時間(D.J. Alderman in *Journal of Fish Diseases* 8. (1985) 289-298)。

【0008】 今日，也應用福馬林(formalin)，雖然其對於病原性真菌具有一定的殺真菌的效果，但在實際的應用上不夠理想且多少造成職業的安全問題，特別是在封閉的系統中。

【0009】 於 DE 10237740 中，揭露使用天然的及合成的腐殖質(humic substances)用於養魚方面。

【0010】 從 DE 2 037 610 已知，某些苯甲基咪唑類在試管試驗，可作用對抗水黴菌(*Saprolegnia parasitica*)，然而，未提及可用在魚養殖方面之潛力。

【0011】 於 CN 1472448 中，揭露具殺真菌活性的草本配製劑作為對抗魚、蝦及螃蟹之水黴病(saprolegniasis)之用途，此配製物

含有五倍子(*Galla Chinensis*) 40-70、黃柏 *Cortex Phellodendri* (*Phellodendron chinense* 及/或 *Phellodendron amurense*) 10-30、牡丹皮(*Paeonia suffruticosa bark*) 10-30、及魚腥草(*Houttuynia cordata*) 10-30 wt%。

【0012】 也可應用包含各種多酚類之茶萃取物(JP 3698745)。

【0013】 在 WO 04 002574 中，揭露以包含葡萄聚醣酶(*glucanases*)之酵素混合物用於預防及治療魚及其發育階段(卵)之真菌病。

【0014】 WO 98 05311 中，*bromopol* (溴-2-硝基丙烷-1,3-二醇)被使用供控制水生有機體(*aquatic organisms*)之各種疾病，特別是鮭魚及其卵。

【0015】 此外，使用二氧化氯(WO 95 18534)、3-苯氧基羰基甲氧基-1,1,2-三碘-1-丙烯(JP 57116012)及 2-吡啶硫醇 1-氧化物(JP 47019191)以對抗水黴菌屬(*Saprolegnia*)疾病為已知。

【0016】 由 WO 97006690 得知可使用克收欣(*kresoxim-methyl*)用於防治魚的真菌病。

【0017】 然而，一方面，這些物質的效力，尤其是低施用率下，常為不足，另一方面，由於棲魚毒性性質(*piscotoxic properties*)，可能出現相容性的限制而無法使用充足的藥量，再者，特別是草本植物或茶萃取物或酵素混合物，由於其多樣的活性物質內容物，真正確實的藥量很難確立，此外，這些配製物的用途僅適用於個別的魚種及疾病，再者，由於其毒性性質，這些配製物的用途常而被限制必須在施用後，間隔一段很長時間後始可捕魚('收穫(*harvesting*)')，在施用藥及消費魚間，有必要等待一

段時間。

【0018】 由於生態的及經濟上對現代的抗黴菌劑的要求不斷地增加中，例如，有關於作用譜、毒性、選擇性、施用率、殘留物形成及方便的可生產性(producibility)，至少在次分區(subareas)領域，有持續開發較已知的抗黴菌劑具有更佳性質之新穎的抗黴菌劑之任務。

【0019】 再者，這些物質具有毒性之副作用，例如，使用福馬林(formalin)、氯胺 T 及孔雀綠草酸鹽(malachite green oxalate)常相隨許多的副作用及風險，例如，其具有致癌(carcinogenic)、致突變(mutagenic)、傷害染色體及致畸(teratogenic)的潛力，作用如同一種呼吸毒，且尚有組織病理學的后遺症(histopathological sequelae)及多重器官傷害及生化的血液參數之明顯變化出現(Sanchez et al. 1998; Srivastava et al.2004; 來自 St. Heidrich dissertation, 2005)。

【0020】 除了純的消毒劑(disinfectants)，也有使用其他的物質，此包括乙酸(供浸沒處理)、氯化鈉及氯化鈣(作為滲透調節(osmoregulatory)處理)、碳酸鈉及二氧化碳(供魚的麻醉(anaesthetization))及亞硫酸鈉(供產卵之改進)及優碘(povidone iodine)(供魚苗表面的消毒)。

【0021】 傳統的預防及治療法之缺點來自於彼等長期大量的使用藥物且於一些不謹慎使用的情況，例如，抗生素類、化學治療劑及三苯基染料，尤其是供消除細菌、寄生蟲及與環境相關的疾病及用於增加產量之活性物質之使用，某些情況造成發展成不利的抗性於動物及人類疾病之治療，此外，使用傳統的組成物常

相隨嚴重的副作用、傷害環境之風險。

【0022】 因此，在水產養殖的領域中，有增加的需求以用於可有效控制會減少商業魚生產的生產率之病原菌的方法，如果魚疾病發生時，以主要的預防性特性及避免及緩和疾病-誘發的因素進行早期的介入扮演更大的角色，為此理由，尋求替代的治療可能性具有凸出的重要性，可應用的方法應能控制廣泛的病原菌譜並符合安全性指引，本發明滿足這些標準並產生另外的利益。

【發明內容】

【0023】 目前令人驚喜地發現，至少一種挑選自包括下述之殺真菌劑：2-[[[1-[3-(1-氟-2-苯基乙基)氧]苯基]亞乙基]胺基]氧]甲基]alpha-(甲氧基-亞胺基)-N-甲基-alphaE-苯乙醯胺、吡啶磺菌胺(amisulbrom)、賽座滅(cyazofamid)、因司唑賓(enestrobin)、凡殺同(famoxadone)、咪唑菌酮(fenamidone)、氟嘧菌酯(fluoxastrobin)、肟醚菌胺(orysastrobin)、啉氧菌酯(picoxystrobin)及吡本卡布(pyribencarb)，極適於供預防及治療魚、蝦、蟹及其他無脊椎動物(invertebrates)及彼等之所有發育階段，受到水黴屬(*Saprolegnia*)、綿霉屬(*Achlya*)、絲囊黴屬(*Aphanomyces*)，特別是水黴屬(*Saprolegnia spp*)之真菌造成之真菌病，根據本發明之組成物適於供控制由水黴屬(*Saprolegnia*)及/或綿霉屬(*Achlya*)及/或絲囊黴屬(*Aphanomyces species*)造成之真菌病。

【0024】 相較於先前技藝中所得知之物質或處理方法，使用上述之殺菌劑用於治療，具有下述的優點：它們顯現良好的效力且不會在魚體內蓄積至不想要的程度，它們具有有利的生態的及其他毒物學的性質且對生物群落(biocoenoses)不會顯現任何不被

接受的影響。

【0025】 本發明因此相關於至少一種挑選自下類物質之用途：
2-[[[1-[3-(1- 氟 -2- 苯 基 乙 基) 氧] 苯 基] 亞 乙 基] 胺 基] 氧] 甲
基]alpha-(甲氧基-imino)-N-甲基-alphaE-苯乙醯胺、吡啶磺菌胺
(amisulbrom)、賽座滅(cyazofamid)、因司唑賓(enestrobin)、凡殺
同(famoxadone)、咪唑菌酮(fenamidone)、氟嘧菌酯(fluxastrobin)、
肟醚菌胺(orysastrobin)、啉氧菌酯(picoxystrobin)及吡本卡布
(pyribencarb)，用於控制所有魚族群及其發育階段之魚真菌病，特
別是由水黴屬(*Saprolegnia*)病原菌造成者。

【0026】 被使用在根據本發明的方法中之殺真菌劑為已知的
農化活性物質(參考，例如，農藥手冊(Pesticide Manual)，第 13 版)。

【0027】 魚之疾病在養魚及水產養殖、在水族館及在野生的
魚族群方面，扮演一種角色，各類型的疾病可被區別為，例如，
遺傳性疾病(hereditary diseases)、感染的及寄生性(infectious
parasitic)疾病、受傷、水-相關的傷害及在養殖條件下因壓力因素
造成的傷害，介於防禦能力、病原菌及生活條件間之錯綜複雜的
關係，主導最後感染性疾病之爆發，大量廣為散佈的魚病係由受
到寄生物的攻擊所造成，寄生物也應對水族箱中約 50%之幼年動
物之死亡案例負責，根據病原菌的種類，受寄生物之攻擊可能不
知不覺地或爆發式地發生，且確定同一池的許多至全部動物受到
疾病影響；真菌、細菌及病毒也造成魚之疾病。

【0028】 由真菌造成之疾病被稱之為真菌病(mycoses)，它可
以是二次感染的問題，即，在感染真菌病之前已有其他的疾病已
攻擊了魚或水池，真菌也可以是初次的寄生病菌，由於真菌也具

有牆壁般的界限，已穿透入皮膚內之真菌病不易被治療。

【0029】 水黴屬(*Saprolegnia*)屬於卵菌綱(Oomycetes)，生病的魚顯現下述徵候：它們於表面呈現白色、棉絮樣、灰-白色真菌的感染，如果保護的粘膜層或表皮層受傷害，這些真菌常可再聚集成菌落於魚上，這樣的真菌之增生，可以是受到其他有機體刺到或咬到結果或是機械的傷害造成，但也可能由於溫度或廢水之影響，無論如何，也快要絕種的為魚卵，真菌自然地出現於所有淡水之延伸處並攻擊已衰弱的魚，顯然，特別年長的雄鱒魚最被影響，水黴屬(*Saprolegnia*)同時地為一種次要地出現之弱寄生物，以及為一種直接地攻擊魚及其卵之主要的寄生物，它偶爾也不經意地攻擊所有類型之魚。

【0030】 本發明的目標係用於展示施用的地帶，於捕魚、運輸及養殖時，用於迴避及處理對魚的損害，用於在魚的飼養及在魚卵的處理改進結果並用於保證在水產養殖及水族箱中設施之一種不費事的經營。

【0031】 殺真菌劑可以純態型式或為各種可能的異構物(特別是立體異構物)之混合物型式兩者存在，像是 E 與 Z、threo 與 erythro、以及光學異構物，例如，R 及 S 異構物或構形異構物(atropisomers)，適當的，也包括互變異構物(tautomers)，本發明包含純異構物及其混合物兩者。

【0032】 視被定義如前之取代基之類型，上述的殺真菌劑具有酸性的或鹼性的性質且可形成鹽類，選擇地也可呈內鹽型式，如果殺真菌劑帶有羥基、羧基或其他可產生酸性之基，這些化合物可與鹼反應產生鹽類，適當的鹼類為，例如，鹼金屬及鹼土金

屬之氫氧化物類、碳酸鹽類、碳酸氫鹽類，特別是鈉、鉀、鎂及鈣之鹽類，此外為氨、具有(C₁-C₄-)-烷基之一級-、二級-及三級-胺類、(C₁-C₄-)-烷醇類之單-、二-、及三-烷醇胺類、膽鹼(choline)及氯膽鹼(chlorocholine)；如果殺菌劑攜帶胺基、烷基胺基或其他可產生鹼性性質之其他基時，這些化合物可與酸反應生成鹽類，適當的酸類為，例如，無機酸類，例如，鹽酸、硫酸及磷酸，有機酸類，例如，乙酸或草酸，以及酸性鹽類，例如，NaHSO₄ 及 KHSO₄，可用這種方式取得的鹽類同樣的具有殺真菌的性質。

【0033】 根據本發明被使用作為殺真菌劑者如前面提及者。

【0034】 較佳的殺真菌劑為挑選自下述的吡啶磺菌胺(amisulbrom)、賽座滅(cyazofamid)、因司唑賓(enestrobin)、凡殺同(famoxadone)、咪唑菌酮(fenamidone)、氟嘧菌酯(fluxastrobin)、肟醚菌胺(oryastrobin)、啉氧菌酯(picoxystrobin)及吡本卡布(pyribencarb)。

【0035】 特別佳的殺真菌劑為挑選自下述的因司唑賓(enestrobin)、凡殺同(famoxadone)、咪唑菌酮(fenamidone)、氟嘧菌酯(fluxastrobin)、肟醚菌胺(oryastrobin)及啉氧菌酯(picoxystrobin)。

【0036】 極佳的殺真菌劑為挑選自下述的咪唑菌酮(fenamidone)及凡殺同(famoxadone)。

【0037】 也為極佳的殺真菌劑為挑選自下述的因司唑賓(enestrobin)、肟醚菌胺(oryastrobin)及氟嘧菌酯(fluxastrobin)。

【0038】 較佳的殺真菌劑為，特別是挑選自咪唑菌酮(fenamidone)及氟嘧菌酯(fluxastrobin)。

【0039】 根據本發明的製法、用途及組成物中，可選用個別的殺菌劑及由二或多種殺菌劑組合成之組合物。

【0040】 根據本發明，殺菌劑可被加入至養殖設施的水中，例如，加至孵化設施(hatching facilities)、繁殖的池塘、繁殖的貯存槽、圓形游泳池、肥育用的水池(fattening pools)、水族箱、天然漁場之延伸(natural game fish waters)及海魚漁場(marine fish farms)，並藉由其作用，抑制病原性真菌的生長或將其摧毀；在此所稱之水產養殖設施是用於養育魚或脊椎動物於新鮮、微鹹或者鹽水的設施，殺真菌劑被加至水中，藥量係根據在水產養殖設施中水之情況(有機汙染)、殺真菌劑的活性、及受處理的魚發育之階段而定，活性值係藉由連續的或分批的添加予以維護，用以壓制已存在的真菌病並防止新感染之發生。

【0041】 藥劑之施用率，視魚的類型及發育的階段以及視殺菌劑的類型，為 0.1 微克/升至 1 克/升，較佳地為 1 微克/升至 100 毫克/升，尤其佳地為 5 微克/升至 1 毫克/升的活性物質，較高的濃度通常不必要，但有用於處理魚卵、幼魚及稚魚階段，視化合物的類型或施用率而定，特別是人工系統下，例如，飼育槽或水族箱。

【0042】 作用對抗真菌病尚可藉由不僅是以呈游離態的殺真菌劑被應用至水產養殖設施之水溶液介質內，也可將其附著在欲被保護的有機體或其卵的表面(粘液的膜)，如果有較高的感染性而需用及較高的殺真菌劑含量或是在不可能連續的添加殺菌劑的混合物至養殖設施的高水通量下，適於採用此種方法；結合方式除了應用可增加殺真菌劑結合之殺真菌劑混合物外，可於升高的殺

真菌劑濃度下，藉由暫時預培養動物或其卵的處理方式達成。

【0043】 有效量的一種用在魚之殺真菌劑劑量包含，例如，約 1 微克至 10 毫克/公斤/天，可成單劑量或被分割成數分量使用，例如，分成每天使用 1 至 4 次，較佳地，化合物以少於 10 毫克/公斤/天的量，分成一次或 2-4 次分量使用。

【0044】 活性化合物可直接地或混合習用的惰性載劑後再使用，基本上，可幫助或保證活性物質得以均勻地分佈於水中或受保護的有機體或其卵之表面(粘液的膜)者，為適於作為惰性載劑之物質。

【0045】 視其分別的物理及/或化學性質，活性化合物可被轉變成習用的配製劑，例如，溶液、乳液、懸浮液、粉劑、泡沫、糊劑、粒劑、氣溶液、被包覆於聚合性物質內之極細微膠囊及供塗覆種子之組成物、及 ULV 冷及溫霧配製物。

【0046】 這些配製物以已知的方式產生，例如，藉由混合活性物質與展延劑，即，液體溶劑、加壓下之液化的氣體及/或固體載劑，適當地使用界面活性劑，即，乳化劑及/或分散劑及/或泡沫-產生劑；在使用水作為一種展延劑下，也有可能使用，例如，有機溶劑，作為輔助的溶劑，適當的液體溶劑主要為：芳族類，例如，二甲苯、甲苯或烷基萘類；氯化的芳族類或氯化的脂肪族烴類，例如，氯苯類、氯乙烯類或二氯甲烷；脂肪族烴類，例如，環己烷或烯烴類，例如，石油分劃物；醇類，例如，丁醇或甘醇，以及彼等之醚類及酯類；酮類，例如，丙酮、甲基乙基酮、甲基異丁基酮或環己酮；強極性溶劑類，例如，二甲基甲醯胺及二甲亞砷；以及水；至於液化的氣體展延劑或載劑，係指在常溫常壓

下為氣體之液體，例如，氣溶液噴射劑，例如，鹵化的烴類及丁烷、丙烷、氮氣及二氧化碳；適當的固體載劑為：例如，天然的經研磨過的礦物類，例如，高嶺土、粘土、滑石、白堊、石英、凹凸棒石(attapulgitite)、蒙脫土(montmorillonite)或矽藻土以及研磨過的合成的礦物，例如，高度分散的二氧化矽、氧化鋁及矽酸鹽類，供製作粒劑之適當的固體載劑類為：例如，碾碎及經分割過的岩石，例如，方解石、輕石、大理石、海泡石、白雲石及無機及有機碎料之合成的粒劑，例如，鋸屑、椰子殼、玉米穗軸及煙草莖，適當的乳化劑及/或泡沫-產生劑為：非-離子及陰離子性乳化劑類，例如，聚氧乙烯脂肪酸酯類、聚氧乙烯脂肪醇醚類，例如，烷基芳基聚甘醇醚類、烷基磺酸酯類、烷基硫酸酯類、芳基磺酸酯類及蛋白質水解液類；適當的分散劑為：例如，木質素-亞硫酸廢液及甲基纖維素。

【0047】 有可能在配製物中使用粘著劑類，例如，羧甲基纖維素、天然及合成的，呈粉狀、粒狀或乳膠態之聚合物類，例如，阿拉伯膠、聚乙烯醇、聚乙烯醋酸酯，以及天然的磷脂類，例如，腦磷脂與卵磷脂，以及合成的磷脂質類；其他添加物可以是礦物油類及植物油類。

【0048】 也有可能使用著色劑類，例如，無機色素類，例如，氧化鐵，二氧化鈦與普魯士藍，以及有機染料類，例如，茜素染料，偶氮染料類及金屬酞花青染料，以及微量營養成分，例如鐵、錳、硼、銅、鈷、鉬與鋅等的鹽類。

【0049】 調配劑中通常包含介於 0.1 與 95%重量計間的活性化合物，宜為介於 0.5 與 90%間者。

【0050】 本發明關於以有效量的殺真菌劑類供治療遭受真菌病感染之魚及其所有的發育階段的一種方法。

【0051】 顯然，特定的劑量及用藥的頻度可就某種特定類型之魚而變化且要看其發育階段、及許多的因素，包括所用化合物之效力、代謝安定性及化合物作用的長度、魚的種類、年紀、重量、一般健康狀態、性別及食物、投與的本質及時間、排出率及特殊病況的嚴重度而定。

【0052】 本發明因此可製得一種醫藥劑，其係包含有效於供此目的使用的至少一種可治療水黴屬(*Saprolegnia*)疾病或其他魚疾病之一種殺真菌劑，以及藥學上可接受的一種載劑或藥學上可接受的一種稀釋劑；根據本發明的組成物可含有如下述之其他的治療劑，且可被配製入配製劑內，例如，使用傳統的固體或液體載劑或稀釋劑，例如，適於供所想要的施用類型之藥學的添加劑(例如，賦形劑、粘結劑、防腐劑、安定劑、風味劑等等)，根據在藥學的婕若琳(galenics)之領域或由被接受的藥學的慣例要求中已被充分了解的技術製備。

【0053】 上面被描述的有效之殺真菌劑類，可藉由任何適當的方式被施用，例如，經由口服，像是呈錠片、膠囊劑、粒劑或粉劑型式，經由舌下地、頰內地、非經消化道地施用，例如，藉由皮下的、靜脈內的、肌肉內的或胸骨內的(intrasternal)注射或灌注技術(例如，作成無菌的、可注射的、水性或非-水性溶液或懸浮液)、供局部地施用，例如，呈乳霜或油膏或呈劑量單位配製物型式，其中含有無毒性的、藥學上可容許之載劑或稀釋劑；殺真菌劑之被投與方式可為，例如，適於供立即釋放的或長效緩慢釋放

(prolonged release)之型式，立即釋放的或長效緩慢釋放之型式可藉由使用含有上述有效量之殺真菌劑之適當的醫藥品達成，或，尤其是長效緩慢釋放型式，可藉由使用一種設計，例如，皮下的植入物或滲透泵；化合物也可藉由微脂體被投與，例如，活性物質可被使用於一種組成物內，例如，錠劑、膠囊劑、溶液或懸浮液，其中每單位劑量含有約 5 至約 500 毫克/單位劑量之化合物或來自上面表列中之殺真菌劑之混合物，或在局部使用之型式內(0.01 至 5%的殺真菌劑，每天治療 1 至 5 次)；可以傳統的方式，與一種生理可容許的載劑、賦形劑、粘結劑、防腐劑、安定劑、風味劑等等，或與局部用的載劑混合；化合物也可被配製於組成物內(例如，供非經胃腸道投與之無菌的溶液或懸浮液)，將約 0.1 至 500 毫克的殺真菌劑，與生理上可容許之載劑、賦形劑、粘結劑、防腐劑、安定劑等等混合成單位劑量型式，符合被接受的藥學的實施例之要求，在這些組成物或配製物內之活性物質的量宜為可製得一種具有適當藥量於所指示的範圍間者。

【0054】 供口服投與之示範性組成物包含懸浮液，其內可含有，例如，提供質量(conferring mass)之微晶纖維素、作為懸浮劑之藻酸或藻酸鈉、作為增加粘性劑之甲基纖維素及甜味劑或風味劑，例如那些已為工業界被熟知者，以及具立即釋放之錠劑，其可含有，例如，微晶纖維素、磷酸二鈣、澱粉、硬脂酸鎂及/或乳糖及/或其他賦形劑、粘結劑、展延劑、崩散劑、稀釋劑及滑潤劑，例如那些已為工業界被熟知者；模塑的錠劑、壓製的錠劑或冷凍乾燥的錠劑為可被使用之示範的劑型；示範的組成物包含由殺真菌的活性物質與迅速地可溶解的溶劑(例如，甘露糖醇、乳糖、蔗

糖及/或環狀糊精)配成之配製物，此類型的配製物中，也可存在高分子量之賦形劑，例如，纖維素(Avicel)或聚乙二醇(PEG)，這類型之配製物也可含有幫助粘液膜附著之賦形劑，例如，羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羧甲基-纖維素鈉(SCMC)、順丁烯二酸酐共聚物(例如，Gantrez)以及用於控制釋放之物質，例如，聚丙烯共聚物類(例如，Carbopol 934)，為更容易製備及使用，也可加入潤滑劑(Lubricants)、滑動劑(glidants)、風味劑、著色劑及安定劑。

【0055】 上述的殺真菌劑類可以本身或併用其他的殺真菌類被投與，併用具有同樣作用以對抗魚真菌病之殺真菌劑的組合物尤其有用，係為了保證相應的作用及有效地防止真菌病原菌對活性物質之抗性形成。

【0056】 治療劑的效力之檢測可藉由實驗室試驗或以試驗的動物進行試驗被確認；實驗室的試驗可取得根據其作用潛力對化合物之效力予以一種正確的特性描述，為此，活性物質被加至一種人工的培養介質內並於培育一段時間後測定真菌的生長；於動物實驗下，例如，處理得自育種的魚之魚卵，處理劑以適當的濃度被加至保有魚卵之水槽內，例如，藉由在養魚期間不斷地加入至培育槽的流動之水之方式，在供應治療劑後，停止水之更換一段時間以便處理劑可開始作用，此種處理可進行一天或連續數天，或是在一天或數天期間內，進行數分鐘至數小時之處理，之後，利用更換水之方式將處理劑自培育槽中移開，處理的效力及耐受性藉由活的及未感染真菌的魚卵的數目測定；對已孵化的、發育中的或成魚的效力及耐受性，係在養殖魚槽內進行試驗，此

時，處理劑被加至養魚槽內，在供應治療劑後，停止水之更換一段時間以便處理劑可開始作用，此種處理可進行一天或連續數天，或是在一天或數天期間內，進行數分鐘至數小時之處理，處理的效力及耐受性藉由存活的魚及感染真菌的程度被測定。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0057】 本發明藉由下述實例作更詳細說明。

運作的實例

實例 1：測定物質對抗魚-寄生性真菌，例如，水黴屬 (*Saprolegnia spp.*)之效力

【0058】 一種水黴 (*Saprolegnia parasitica*) 之分離物 (CBS 540.67, Centraalbureau voor Schimmelcultures, Baam, Netherlands) 被生長及複製於 20°C 下暗處之 PD 洋菜膠上(最後濃度為 39 克/升)，為測定 ED₅₀ 值，PD 洋菜板以一系列濃度為 0 – 0.03 – 0.1 – 0.3 – 1 – 3 – 10 – 30 ppm 的殺菌劑被測試，各情況下，含水黴 (*Saprolegnia parasitica*) 之接種片被置於經各種濃度的殺真菌劑處理之培養皿的中央。

【0059】 板子在 20°C 下的暗處被培養三天，再測量生長於洋菜板上之真菌，與未經處理的對照組比較後，計算 ED₅₀ 值。

【0060】 此試驗中，例如，氟嘧菌酯(fluoxastrobin)、咪唑菌酮(fenamidone)、賽座滅(cyazofamid)、凡殺酮(famoxadone)及吡本卡布(pyribencarb)之殺真菌劑，顯示為 5 ppm 或更少些之一種 ED₅₀ 值。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

【序列表】 (請換頁單獨記載)

無

申請專利範圍

1. 一種賽座滅(cyazofamid)之用途，其用於生產一種組成物，供對抗發生於魚及無脊椎動物及其全部發育階段中因水黴屬(*Saprolegnia*)之真菌造成之真菌病。