



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 295 767 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1

Patentgesetz der DDR

vom 27. 10. 1983

in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) A 61 K 37/38

A 61 K 47/30

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD A 61 K / 344 076 3

(22) 18.09.90

(44) 14.11.91

(71) Akademie der Wissenschaften, Otto-Nuschke-Straße 22/23, O - 1080 Berlin, DE

(72) Fechner, Klaus, Dr. rer. nat.; Rafler, Gerald, Dr. sc.; Hoy, Steffen, Dr. sc. agr.; Berger, Hartmut, Dr. rer. nat.; Heinrich, Nadjeschda, Dipl.-Biol.; Lorenz, Dorothea, Dr. rer. nat.; Albrecht, Erika, Dr. rer. nat.; Rahn, Hans-Werner, Dr. rer. nat.; Mehliß, Gürkhard, Prof. Dr. sc., DE

(73) Institut für Wirkstoffforschung der Akademie der Wissenschaften, O - 1136 Berlin; Institut für Polymerenchemie der Akademie der Wissenschaften, O - 1530 Teltow-Seehof; Berlin-Chemie AG, O - 1199 Berlin; Akademie der Landwirtschaftswissenschaften, O - 2551 Dummerstorf, DE

(74) Institut für Wirkstoffforschung der Akademie der Wissenschaften, AG Patente, Alfred-Kowalke-Straße 4, O - 1136 Berlin, DE

(54) **Mittel und Verfahren zur Verbesserung der Schlachtkörper- und Fleischqualität bei männlichen Schweinen**

(55) Schlachtkörper- und Fleischqualität; männliche Schweine; GnRH; GnRH-Analoga; Langzeitapplikationsform; Testosteronspiegel; Landwirtschaft; Lebensmittelindustrie

(57) Die Erfindung betrifft ein Mittel und Verfahren zur Verbesserung der Schlachtkörper- und Fleischqualität bei männlichen Schweinen. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß das Mittel Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH) oder GnRH-Analoga in einer Langzeitapplikationsform enthält und parenteral derart verabreicht wird, daß eine kontinuierliche Zufuhr von GnRH bzw. GnRH-Analoga erfolgt, der Testosteronspiegel auf das Niveau chirurgisch kastrierter Tiere sinkt und bis zur Schlachtung über einen zur Beseitigung der im Fleisch sensorisch wahrnehmbaren ebentypischen Geruchs- und Geschmacksstoffe ausreichenden Zeitraum auf diesem Niveau gesenkt bleibt. Anwendungsgebiete sind die Landwirtschaft und die Lebensmittelindustrie.

Patentansprüche:

1. Mittel zur Verbesserung der Schlachtkörper- und Fleischqualität von männlichen Schweinen, **gekennzeichnet dadurch**, daß es Gonadotropin Releasing-Hormon (GnRH) oder GnRH-Analoga enthält.
2. Mittel nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß es GnRH bzw. GnRH-Analoga in einer Langzeitapplikationsform enthält.
3. Mittel nach den Ansprüchen 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß es GnRH bzw. GnRH-Analoga in einer bioabbaubaren Matrix enthält.
4. Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß als bioabbaubare Matrix Polyglycolid-co-lactide oder Polylactide eingesetzt werden.
5. Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Polyglycolid-co-lactide einen Anteil von 25 bis 75 Ma.-% Glycolsäure und 75 bis 25 Ma.-% Milchsäure sowie eine relative Molekülmasse zwischen 5000 und 30000 aufweisen.
6. Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 5, **gekennzeichnet dadurch**, daß GnRH bzw. GnRH-Analoga in einer Konzentration von 1 bis 30 Ma.-% in der Matrix enthalten sind.
7. Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 6, **gekennzeichnet dadurch**, daß es GnRH bzw. GnRH-Analoga in einer bioabbaubaren Matrix mit einer täglichen Abgabe von 0,7 bis 7,0 µg GnRH bzw. GnRH-Analoga pro kg Körpermasse enthält.
8. Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß als GnRH-Analoga D-Phe⁶-GnRH enthalten ist.
9. Verfahren zur Verbesserung der Schlachtkörperqualität von männlichen Schweinen, **gekennzeichnet dadurch**, daß man die Tiere als Eber mästet und vor der Schlachtung GnRH bzw. GnRH-Analoga enthaltende Mittel parenteral derart verabreicht, daß eine kontinuierliche Zufuhr von GnRH bzw. GnRH-Analoga erfolgt, der Testosteronspiegel auf das Niveau chirurgisch kastrierter Tiere sinkt und bis zur Schlachtung über einen zur Beseitigung der im Fleisch sensorisch wahrnehmbaren, ebertypischen Geruchs- und Geschmacksstoffe ausreichenden Zeitraum auf diesem Niveau gesenkt bleibt.
10. Verfahren nach Anspruch 9, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine tägliche Zufuhr von 0,7 bis 7,0 µg GnRH bzw. GnRH-Analoga pro kg Körpermasse erfolgt.
11. Verfahren nach den Ansprüchen 9 und 10, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine kontinuierliche Zufuhr von GnRH bzw. GnRH-Analoga über einen Zeitraum von 2 bis 8 Wochen vor der Schlachtung erfolgt.
12. Verfahren nach den Ansprüchen 9 bis 11, **gekennzeichnet dadurch**, daß GnRH bzw. GnRH-Analoga enthaltende Mittel als Langzeitapplikationsform verabreicht werden.
13. Verfahren nach den Ansprüchen 9 bis 12, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Langzeitapplikationsform GnRH bzw. GnRH-Analoga in einer bioabbaubaren, vorzugsweise polymeren Matrix enthält.
14. Verfahren nach den Ansprüchen 9 bis 13, **gekennzeichnet dadurch**, daß als bioabbaubare Matrix Polyglycolid-co-lactide oder Polylactide eingesetzt werden.
15. Verfahren nach den Ansprüchen 9 bis 14, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Langzeitapplikationsform 1 bis 30 Ma.-% GnRH bzw. GnRH-Analoga enthält.
16. Verfahren nach den Ansprüchen 9 bis 15, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine Langzeitapplikationsform mit einer täglichen Abgabe von 0,7 bis 7,0 µg GnRH bzw. GnRH-Analoga pro kg Körpermasse verabreicht wird.
17. Verfahren nach den Ansprüchen 9 bis 16, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Langzeitapplikationsform von GnRH bzw. der GnRH-Analoga 2 bis 8 Wochen vor der Schlachtung ein- bis viermal verabreicht wird.

Die Erfindung betrifft ein Mittel und ein Verfahren zur Verbesserung der Schlachtkörper- und Fleischqualität bei männlichen Schweinen. Anwendungsgebiete sind die Landwirtschaft und die Lebensmittelindustrie.

Die Verringerung des Fettverzehr ist eine Forderung, die insbesondere in den hochentwickelten Industrieländern von Medizinern und Ernährungswissenschaftlern zunehmend erhoben wird. Am zu hohen Fettverzehr hat das Schweinefleisch maßgeblichen Anteil, so daß die Bemühungen darauf gerichtet sind, durch Senkung des Fettanteils und Erhöhung des Muskelfleischanteils zu obengenannter Zielstellung beizutragen.

Untersuchungen haben ergeben, daß weibliche Schweine mit einem täglichen Fleischansatz von 174 g und einem täglichen Fettansatz von 60 g eine bessere Schlachtkörperqualität liefern als Börgen (kastrierte Eber), deren täglicher Fleischansatz 169 g und täglicher Fettansatz 73 g betragen. Eber produzieren effektiver einen höheren Fleischanteil als kastrierte Tiere. Börgen haben

eine genetisch bedingte maximale Fleischansatzrate von 400 g/Tag, während sie bei Ebern 610 g/Tag beträgt. Daraus resultiert ein höherer Fleisch- und geringerer Fettanteil, ein höherer Anteil wertvoller Fleischteilstücke, dünnerer Rückenspeck sowie ein geringerer Fettgehalt der Fleischteilstücke in den Schlachtkörpern der Eber gegenüber den Börgen (umfangreiche Literaturzusammenstellung bei Ender, K.; Lieberenz, M.; Siegel, O.; Steinberg, M.: Jungebermast und Ebergeruch; Fortschrittsbericht für die Landwirtschaft und Nahrungsgüterwirtschaft Bd. 25; H. 14 [1987], Akademie der Landwirtschaftswissenschaften der DDR, Institut für Landwirtschaftliche Information und Dokumentation Berlin).

Die Mast von Ebern wäre also ein natürlicher Weg, um im Vergleich zur Mast von Börgen Tiere mit einer höheren Schlachtkörperqualität und damit verbunden auch einer besseren Fleischausbeute zu produzieren. Hinzu kommt, daß über eine effektivere Futterverwertung schneller die zur Schlachtung notwendige Lebendmasse erreicht werden könnte.

Geruchsbestimmende Inhaltsstoffe im Eberfleisch lassen diesen Weg auf Grund des vom Verbraucher nicht akzeptierten Geschmacks des Eberfleisches nicht zu. Vielmehr muß der Eber vor der Schlachtung chirurgisch kastriert werden. Durch die Entfernung der Geschlechtsdrüsen können diese Geruchsstoffe nicht mehr vom Organismus produziert werden. Die vor der Kastration noch vorhandenen Stoffe werden innerhalb weniger Wochen vom Körper ausgeschwemmt.

Von den Ebergeruchsstoffen ist das Skatol am leichtesten zu bestimmen. Sein Gehalt im Fettgewebe korreliert mit dem Androstenongehalt und dem sensorisch bestimmten Ebergeruch. Nach Kastration sinkt der Skatolgehalt auf Werte, die weit unterhalb der Grenze für die wahrnehmbare Geruchsbelastung von ca. 0,2 ppm im Fettgewebe liegen. Weiterhin läßt sich die Kastration leicht am Testosteronspiegel im Blut verfolgen, der bei Kastration stark abfällt.

Eine chirurgische Kastration der Eber im Schlachalter bringt jedoch eine Reihe Nachteile mit sich, so die Notwendigkeit einer Vollnarkose und das damit verbundene Narkoserisiko, höherer Aufwand und Kosten, sowie mögliche Folgen wie Blutungen, Infektionsgefahr sowie ein akuter und chronischer Leistungsrückgang vor der Schlachtung. Aus diesen Gründen erfolgt die Kastration im Ferkelalter. Damit verbunden ist das oben erwähnte ungünstigere Verhältnis von Fleisch- und Fettanteil. Praxisrelevante Alternativen zur Verbesserung der Schlachtkörperqualität von Ebern im Schlachalter im Vergleich zur chirurgischen Kastration gibt es bisher noch nicht.

In der Literatur ist lediglich der Weg der aktiven Immunisierung von Ebern gegen das endogene Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) beschrieben worden. Diese Variante ist jedoch sehr aufwendig und teuer und auch hinsichtlich der Erfolgsrate nicht immer befriedigend. Setzt doch dieses Verfahren die wiederholte Injektion des Antigens bis zur Bildung von Antikörpern mit einem ausreichend hohem Antikörpertiter voraus.

Unökonomisch und aufwendig ist auch die Möglichkeit der Verbesserung der Schlachtkörperqualität durch die Verabreichung von porcinen Wachstumshormonen. Muß doch bei diesem Verfahren – selbst bei der Applikation von Depotpräparaten – die wiederholte Injektion des teuren Wachstumshormons über den gesamten Zeitraum der Mast, sowie die Kastration der männlichen Tiere im Ferkelalter durchgeführt werden.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Mittel und ein Verfahren für die Schweineproduktion zu entwickeln, das die Mast von schlachtreifen männlichen Schweinen mit einem hohen Fleischanteil, frei von sensorisch wahrnehmbaren ebertyptischen Geruchs- und Geschmacksstoffen gewährleistet.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß man die Tiere als Eber mästet und vor der Schlachtung GnRH bzw. GnRH-Analoga enthaltende Mittel parenteral derart verabreicht, daß eine kontinuierliche Zufuhr von GnRH bzw. GnRH-Analoga erfolgt, der Testosteronspiegel auf das Niveau chirurgisch kastrierter Tiere sinkt und bis zur Schlachtung über einen solchen Zeitraum auf diesem Niveau gesenkt bleibt, der für die Beseitigung der im Fleisch sensorisch wahrnehmbaren, ebertyptischen Geruchs- und Geschmacksstoffe ausreicht.

Durch eine kontinuierliche Zufuhr von GnRH bzw. GnRH-Analoga, vorzugsweise D-Phe⁶-GnRH, in der biologisch wirksamen Menge, wird reproduzierbar eine Senkung der Testosteronwerte auf Kastratenniveau erreicht.

Vorteilhaft ist eine tägliche Zufuhr von 0,7 bis 7,0 µg GnRH bzw. GnRH-Analoga pro kg Körpermasse, insbesondere über einen Zeitraum von 2–8 Wochen vor der Schlachtung.

Zur Aufrechterhaltung eines Dauerspiegels von GnRH bzw. GnRH-Analoga wird vorteilhafterweise vor der Schlachtung eine bioabbaubare Langzeitapplikationsform verabreicht, insbesondere injiziert. Die Langzeitapplikationsform gewährleistet eine kontinuierliche Abgabe des Wirkstoffes über Tage und Wochen.

Die Langzeitapplikationsform enthält GnRH bzw. GnRH-Analoga in einer bioabbaubaren Matrix. Als bioabbaubare Matrix werden insbesondere bioabbaubare Polymere, z. B. Polyglycolid-co-lactide oder Polylactide eingesetzt. Bevorzugt sind Polyglycolid-co-lactide mit einem Anteil von 25–75 Ma.-% Glycolsäure und 75–25 Ma.-% Milchsäure sowie einer relativen Molekülmasse zwischen 5000 und 30000.

Das GnRH bzw. die GnRH-Analoga sind vorzugsweise in Konzentrationen von 1–30 Ma.-% in der Matrix enthalten. Bevorzugt werden Langzeitapplikationsformen, insbesondere in Form von implantierbaren Formkörpern oder Mikropartikeln, mit einer täglichen Abgabe von 0,7 bis 7,0 µg GnRH bzw. GnRH-Analoga pro kg Körpermasse eingesetzt.

Diese Mittel werden den Tieren 2–8 Wochen vor der Schlachtung ein- bis viermal verabreicht. Nachdem der Testosteronwert durch die Verabreichung von GnRH bzw. GnRH-Analoga auf Kastratenniveau gesenkt wurde, ist dieses Niveau durch weitere Zufuhr von GnRH bzw. GnRH-Analoga über einen weiteren Zeitraum aufrecht zu erhalten. Erfindungsgemäß erfolgt dies durch die Langzeitapplikationsform. Dieser Zeitraum bis zur Schlachtung beträgt mindestens eine Woche, vorzugsweise 1–2 Wochen. Dadurch wird gewährleistet, daß das Fleisch zum Zeitpunkt der Schlachtung keine sensorisch wahrnehmbaren, ebertyptischen Geruchs- und Geschmacksstoffe enthält.

Erfindungsgemäß kommt es zu einer chemischen Kastration der Eber, wodurch eine chirurgische Kastration entfällt und damit alle mit einer Operation verbundenen Risiken. Weiterhin werden damit alle Vorteile, die mit der Mast von Ebern verbunden sind, erhalten, so z. B. die effektive Futterverwertung und der höhere Fleischanteil und somit die bessere Schlachtkörperqualität gegenüber im Ferkelalter kastrierten Tieren.

Gleichzeitig wird durch das erfindungsgemäße Verfahren eine sensorisch bewertete Fleisch- und Fettqualität (Geruch, Geschmack) erreicht, die der weiblicher bzw. kastrierter männlicher Schweine entspricht.

Bedeutsam für die Anwendung des erfindungsgemäßen Mittels und des Verfahrens ist außerdem, daß die verabreichte Zubereitung aus für den Menschen vollkommen unbedenklichen Stoffen besteht, die außerdem auf Grund ihrer chemischen (Polymermatrix) und biopharmazeutischen Eigenschaften (Peptid) nach Behandlung der Tiere, also vor der Schlachtung, vom Organismus des Schweines vollständig eliminiert worden sind. Rückstände im Schlachtkörper sind nicht feststellbar.

Die Erfindung soll an Hand von Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Verabreichung einer Form (im folgenden Implantat genannt), bestehend aus injizierbaren zylinderförmigen Stäbchen (Durchmesser: 2,4 mm, Länge: 2–4 mm) des bioabbaubaren Polyglycolid-co-lactid mit 7–8 Ma.-% D-Phe⁶-Gonadotropin-Releasing Hormon als Wirkstoff an Jungebern.

Geschlechtsreifen Jungebern (116–161 kg) wurden im Bereich des Ohrgrundes mittels einer Implantationskanüle einmalig 2 oder 4 Implantate gesetzt. Das Gesamtgewicht der Implantate pro Tier betrug durchschnittlich 38,8 bzw. 77,6 mg entsprechend einer durchschnittlichen Dosis von 3,0 bzw. 6,0 mg Wirkstoff pro Tier. Über einen Zeitraum von 21 Tagen wurden mehrere Blutproben der Tiere mittels Katheter entnommen, und der Testosteronspiegel in diesen Proben mittels Radioimmunoassay bestimmt. Nach diesem Zeitraum wurden die Tiere geschlachtet und die Skatol-Konzentration bestimmt.

Ergebnis

Wie die Tabelle zeigt, kann es bei den Tieren zu einem kurzzeitigen Anstieg des Testosteronspiegels innerhalb von ca. 2 Tagen kommen, was durch die natürliche, stimulierende Kurzzeitwirkung des Wirkstoffes hervorgerufen wird. Danach tritt nach ca. 2 Tagen post implantationem reproduzierbar von Tier zu Tier die desensibilisierende Langzeitwirkung des Wirkstoffes ein, was zu einer raschen Senkung des Testosteronspiegels bereits innerhalb einer Woche führt. Erfindungsgemäß bleibt die Testosteronkonzentration im Ergebnis der GnRH-Analagon-Wirkung über eine bestimmte Zeit hinweg auf einem niedrigen Plateau. Die Skatol-Konzentration im Fettgewebe der getöteten Tiere betrug 0,011–0,022 ppm.

Damit wurden durch die Implantate die Testosteronwerte und die Skatolkonzentrationen in beiden Dosis-Gruppen auf das Niveau chirurgisch kastrierter Tiere gesenkt.

Tabelle: Mittelwerte der Testosteronspiegel im Blut (ng/ml) von Jungebern, behandelt mit 3 bzw. 6 mg Wirkstoff

Tag vor bzw. nach Implantation	Testosteron (ng/ml)	
	3-mg-Dosis	6-mg-Dosis
-2	–	7,89
-1	4,31	–
0	4,39	7,68
1	6,58	5,94
2	2,85	2,45
3	2,18	–
5	–	1,12
6	1,12	0,94
7	1,08	0,89
8	0,93	2,20
9	1,08	0,98
10	0,86	–
12	–	0,95
13	1,66	1,31
14	1,64	1,24
15	1,42	1,82
16	1,50	2,11
17	2,04	–
19	–	1,81
20	1,57	2,03
21	2,54	1,88

Beispiel 2

Verabreichung einer Langzeitapplikationsform Polyglycolid-co-lactid 50:50 mit 6,7 Ma.-% D-Phe⁶-GnRH an geschlechtsreife männliche Mini-LEWE-Schweine s. c. in die Ohrgrundregion mittels Implantationsnadel. Pro Tier wurde in Abständen von 14 Tagen 3mal die Langzeitapplikationsform injiziert. Durchschnittlich wurden täglich 4,4 µg Wirkstoff pro kg Schwein freigesetzt. In Abständen von 7 Tagen wurden Gewichtskontrollen bei den Schweinen durchgeführt und Blut entnommen, welches mittels Radioimmunoassay auf Testosteron (Tabelle) untersucht wurde. 6 Wochen nach Behandlungsbeginn wurden die Tiere geschlachtet und pathologisch-anatomisch untersucht.

Ergebnis

Die Körpermasseentwicklung aller Tiere verhielt sich über den Gesamtzeitraum altersgerecht im Rahmen der physiologischen Norm. In diesem Zeitraum erfolgte eine Zunahme von 37,4 kg auf 43,5 kg. Die Hoden aller Eber erschienen zwar pathologisch-anatomisch unauffällig, waren aber gegenüber den Geschlechtsorganen gleichalter unbehandelter Tiere deutlich verkleinert. Fett- und Fleischausschmelzuntersuchungen ergaben das vollständige Fehlen des Geschlechtsgeruchs.

Die pathologisch-anatomischen und lebensmittelhygienischen Befunde eines vollständigen hormonalen Kastrationseffektes werden durch die Testosteronwerte bestätigt.

Tabelle: Durchschnittliche Testosteronspiegel (ng/ml) von Minischweinen vor bzw. nach dreimaliger Injektion einer D-Phe⁶-GnRH-haltigen Langzeitapplikationsform

Tag der Erstinjektion	Testosteron (ng/ml)
0	3,49
7	0,68
14	0,56
21	0,33
28	0,36
35	0,48
42	0,63