

Project 101 8030

Beoordelen dossiers en andere werkzaamheden ten behoeve van het
Veevoederoverlegorgaan. Projectleider drs M.M.L. Aerts

Project 101 8040

Beoordeling dossiers diergeneesmiddelen. Projectleider drs F.O.
Dorgelo

Rapport 89.56

November 1989

Een experimentele aanpak ter beoordeling
van de verwerkbaarheid van diergenees-
middelen in diervoeders

dr J.P. Hoogland

Afdeling: Diergeneesmiddelen

Goedgekeurd door: drs M.M.L. Aerts en drs F.O. Dorgelo



Rijks-Kwaliteitsinstituut voor land- en tuinbouwprodukten (RIKILT)

Bornsesteeg 45, 6708 PD Wageningen

Postbus 230, 6700 AE Wageningen

Telefoon: 08370 - 19110

Telefax : 08370 - 17717

Telex : 75180 RIKIL

Copyright 1989, Rijks-KwaliteitsinstituuT voor land- en tuinbouw-
produkten

Overname van de inhoud is toegestaan mits met duidelijke bronvermel-
ding.

VERZENDLIJST

INTERN:

directeur
sectorhoofden
produktcoördinator dierlijke produkten
programmabeheer en informatieverzorging
afdeling Toxicologie
afdeling Diergeneesmiddelen (5x)
circulatie
bibliotheek

EXTERN:

Dienst Landbouwkundig Onderzoek
Directie Wetenschap en Technologie
Directie Veehouderij en Zuivel (2x)
Veterinaire Dienst
Directie Voedings- en Kwaliteitsaangelegenheden
Bureau Registratie Diergeneesmiddelen (15x)
PUDOC
Rijksinstituut voor Geneesmiddelenonderzoek (drs J. Nienhuis)
Centraal Diergeneeskundig Instituut (dr L.P. Jager)
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (dr R.W. Stephany)
Instituut voor Graan, Meel en Brood (TNO) (ir H. Beumer)
Produktschap voor Veevoeder (ing. J. den Hartog)
Vereniging van Fabrikanten en Importeurs van Diergeneesmiddelen in Neder-
land (FIDIN) (dhr R.A. Norg, secretaris)
Vereniging van Nederlandse Fabrikanten van Veevoedertoevoegingen
(NEFATO) (dhr J.M. van Schaik, secretaris)
Vereniging van Fabrikanten en Groothandelaren in Veterinaire Produkten
(FAGROVET) (drs P.M. ten Brinke, secretaris)
Gezondheidsdienst voor Pluimvee (drs M. Vertommen)

ABSTRACT

Een experimentele aanpak ter beoordeling van de verwerkbaarheid van diergeneesmiddelen in diervoeders

An experimental approach to evaluate mixability of veterinary drugs in animal feeds (in dutch)

Report nr. 89.56

November 1989

J.P. Hoogland

State Institute for Quality Control of Agricultural Products (RIKILT)
P.O. Box 230, 6700AE Wageningen, the Netherlands

4 figures, 13 references.

Veterinary drug formulations destined to be mixed in animal feeds must meet certain criteria. In order to confirm the suitability of these formulations, experimental data must be collected. An experimental approach consisting of model experiments (incompatibility, dusting, segregation, instability) and field experiments (homogeneity, carry-over) is discussed.

Keywords: criteria, animal feeds, veterinary drugs, incompatibility, dusting, segregation, instability, homogeneity, carry-over, experiments

INHOUD	<u>blz</u>
ABSTRACT	1
SAMENVATTING	5
1 INLEIDING	7
2 DE VERWERKING VAN DIERGENEESMIDDELEN IN GEMEDICINEERDE DIERVOEDERS	7
3 PROBLEMEN DIE KUNNEN OPTREDEN BIJ DE VERWERKING VAN DIERGENEESMIDDELEN IN GEMEDICINEERDE DIERVOEDERS	8
4 VOORBEELDEN VAN PROBLEMEN BIJ DE MENGVOEDERBEREIDING	9
4.1 Oxytetracycline	10
4.2 Sulfadimidine	11
4.3 Nicarbazine	11
5 DEFINITIE VAN EEN GOED GEMEDICINEERD VOEDER	12
6 BEOORDELING VAN DE VERWERKBAARHEID VAN DIERGENEESMIDDELEN IN GEMEDICINEERDE DIERVOEDERS: EXPERIMENTELE AANPAK	13
6.1 Bepalingsmethode	13
6.2 Model-experimenten	13
6.2.1 Hygroscopiciteit	14
6.2.2 Deeltjesgrootteverdeling	14
6.2.3 Homogeniteit	14
6.2.4 Pelleteerstabiliteit	17
6.2.5 Segregatie	17
6.2.6 Verstufbaarheid	17
6.3 Praktijk-experiment	19
7 CONCLUSIE	21
LITERATUUR	23
BIJLAGE I	25

SAMENVATTING

Bij de verwerking van diergeneesmiddelen in gemedicineerde mengvoeders kunnen problemen optreden. Het al of niet optreden van deze problemen (inhomogeniteit, segregatie, onverenigbaarheid, instabiliteit, carry-over, verstuiving) blijkt af te hangen van de gebruikte formulering. Om te kunnen beoordelen of een bepaalde formulering geschikt is om te worden verwerkt in gemedicineerde voeders zijn experimentele gegevens noodzakelijk. Deze resultaten kunnen ten dele worden verkregen met behulp van model-experimenten. Voor het testen van sommige eigenschappen (met name: carry-over en homogeniteit) is geen model-experiment denkbaar; deze eigenschappen moeten in een praktijk-experiment worden geëvalueerd.

Dit rapport is een weergave van een lezing welke door de auteur werd verzorgd in het kader van een studiemiddag betreffende additieven en diergeneesmiddelen bestemd voor verwerking in diervoeders, oktober 1989.

1 INLEIDING

Bij het RIKILT wordt ondermeer onderzoek verricht naar het voorkomen van residuen van diergeneesmiddelen in dierlijke produkten. Ook wordt onderzoek gedaan met betrekking tot de verwerking van diergeneesmiddelen in gemedicineerde diervoeders; in de praktijk bestaat er een duidelijk verband tussen deze deeltaken: problemen die optreden bij de verwerking van een diergeneesmiddel in voeder kunnen resulteren in het voorkomen van residuen van diergeneesmiddelen in consumeerbare produkten als vlees, melk en eieren. Verwerkingsproblemen kunnen zo leiden tot risico's voor doeldieren en consumenten en kunnen bovendien aanleiding geven tot afzetproblemen voor de dierlijke produkten. Om dat te voorkomen moeten de preparaten die bestemd zijn voor de verwerking in voeder aan bepaalde eisen voldoen.

2 DE VERWERKING VAN DIERGENEESMIDDELEN IN GEMEDICINEERDE DIERVOEDERS

Onder voederverwerking wordt met betrekking tot het toepassen van diergeneesmiddelen verstaan: het bereiden van gemedicineerde diervoeders. Bij het gebruik van diergeneesmiddelen in gemedicineerde voeders zijn twee toepassingen te onderscheiden: sommige middelen worden in betrekkelijk lage concentraties door het voer van gezonde dieren gemengd. Met behulp van deze zogenaamde additieven kan bijvoorbeeld het uitbreken van coccidiose bij pluimvee worden voorkomen, de voederconversie verbeterd en de groei bevorderd. Deze middelen worden in EEG-verband geregistreerd. Voorbeelden zijn: Carbadox als groeibevorderaar voor varkens en Amprolium als coccidiostaticum voor slachtpluimvee (zie bijlage 1: In Nederland Toegelaten Additieven).

Therapeutica (middelen die worden toegepast om zieke dieren te behandelen) worden vooralsnog nationaal geregistreerd. De gebruikte doseringen zijn in het algemeen hoger dan bij het verwerken van hetzelfde middel als additief.

Voedermedicatie wordt op grote schaal toegepast: op basis van getallen uit 1985 [1] wordt geschat dat 80% van alle in Nederland geproduceerde voeders tenminste 1 additief bevat; in 3% van de voeders wordt een diergeneesmiddel in een therapeutische concentratie toegevoegd.

Afhankelijk van de te behandelen dieren en de gebruikte diergeneesmiddelen is het mogelijk dat in voeders combinaties van additieven en diergeneesmiddelen voorkomen.

Naast de middelen die bedoeld zijn om in mengvoeder te worden verwerkt, zijn er een aantal die als "top-dressing" worden toegepast: hierbij wordt het geneesmiddel over een portie voeder gestrooid; het voeder wordt vervolgens aan het zieke dier voorgezet. De eisen welke aan dergelijke preparaten moeten worden gesteld zijn ten dele vergelijkbaar met de eisen die worden gesteld aan de preparaten die zijn bedoeld voor de verwerking in gemedicineerde voeders.

3 PROBLEMEN DIE KUNNEN OPTREDEN BIJ DE VERWERKING VAN DIERGENEESMIDDELEN IN GEMEDICINEERDE DIERVOEDERS

Bij het toepassen van diergeneesmiddelen via het voer kunnen een aantal problemen optreden:

- het preparaat wordt niet homogeen door het voeder verdeeld.
Een gemedicineerd voeder kan als homogeen worden beschouwd als de hoeveelheid diergeneesmiddel per portie (de dagelijkse hoeveelheid voeder voor één dier) zich tussen nauwe, nog nader vast te stellen, grenzen bevindt. Dit betekent overigens dat de eisen die aan een kuikenvoeder worden gesteld, in absolute zin, hoger liggen dan de eisen die aan een varkensvoeder worden gesteld.
- er treedt ontmenging (segregatie) op in een oorspronkelijk homogeen mengsel, bijvoorbeeld tengevolge van vervoer van het voeder in een tankwagen of opslag van het voeder.
- de actieve stof is onverenigbaar met voederbestanddelen: onverenigbaarheid kan blijken door instabiliteit van de actieve stof in aanwezigheid van voeder(-bestanddelen). Ook kan het geneesmiddel verminderd biologisch beschikbaar zijn door complexering van de actieve stof met voeder(-bestanddelen). Als voorbeeld kan de problematiek van tetracyclines en calcium worden genoemd: het is bekend dat tetracyclines makkelijk complexeren met 2- en 3-waardige ionen (met name: calcium). Gecomplexeerde tetracyclines hebben een verminderde biologische beschikbaarheid. Het is om deze reden dat oxytetracycline bevattende premixen worden gemaakt met behulp van maisbloem, niet met krijt.

- er treedt verstuiving op. Omdat geneesmiddelen per definitie biologisch actief en dus gevaarlijk zijn, dient verstuiving van het middel voorkomen te worden, ter bescherming van de gebruiker.
- het middel blijkt niet stabiel tijdens het pelleteren van voeders. Tijdens het pelleteren wordt het voeder-meel bij verhoogde vochtigheid en temperatuur (45 - 90°C) geconditioneerd en door een matrijs geperst, tot zogenaamde pellets. Het zal duidelijk zijn dat in gepelleteerde voeders géén ontmenging of verstuiving van het diergeneesmiddel zal optreden. Het pelleteren van voeders heeft een ont-smettende werking en kan bijdragen aan een verbeterde houdbaarheid van het voeder en een verhogen van de voederconversie. Het toegevoegde middel moet natuurlijk wel bestand zijn tegen het pelleter-proces: sommige diergeneesmiddelen zijn zo labiel dat ze, na pelleteren, niet of nauwelijks meer in het voeder kunnen worden aangetoond. Voorbeelden van dergelijke stoffen zijn zink-bacitracine en flavophospholipol.
- tijdens en na de bereiding van het gemedicineerde voeder treedt carry-over op: overdracht van actieve stoffen van de ene partij voeder naar de andere. Dit verschijnsel treedt feitelijk op tengevolge van het in de mengvoeder-industrie gebruikte semicontinue batch-gewijze productieproces. Vooral ten gevolge van carry-over van diergeneesmiddelen tijdens fabricage, opslag of transport van premixen, voormengsels of veevoeders kunnen ongewenste residuen in dierlijke produkten terechtkomen. Door het RIKILT is in 1987 een onderzoek uitgevoerd naar contaminatie van afmestvoeders en leghennenvoeders met diergeneesmiddelen [2]. Uit dit onderzoek bleek dat in ongeveer 75% van de onderzochte voeders één of meer niet bewust toegevoegde additieven of diergeneesmiddelen werd aangetroffen; in 25% van de voeders werd zelfs meer dan één niet gedeclareerd middel aangetroffen. Resultaten in 1988 gaven eenzelfde beeld te zien.

4 VOORBEELDEN VAN PROBLEMEN BIJ DE MENGVOEDERBEREIDING

4.1 Oxytetracycline

In 1984 werd een publikatie gewijd aan een voorbeeld uit de praktijk [3]: De auteurs beschreven de produktie van twee charges oxytetracycline bevattend voer; na dit voer werd een charge niet-gemedicineerd voeder bereid. In totaal werd, gemeten over de twee gemedicineerde batches, een verlies van circa 15% geconstateerd. Mede omdat de verliezen tijdens de eerste batch het grootst waren concludeerden de auteurs dat deze verliezen veroorzaakt zouden kunnen worden door vermenging van gemedicineerd voer met niet-gemedicineerd voer. Een eenvoudige berekening op basis van de in het artikel aanwezige gegevens leert echter dat deze conclusie uiterst onwaarschijnlijk is: als er alleen sprake was van vermenging van gemedicineerd voer met niet-gemedicineerd voeder, zou de ontbrekende OTC voor het overgrote deel in de batch niet-gemedicineerd voeder teruggevonden zijn; dit was niet het geval. Het is niet duidelijk wat er wél aan de hand is geweest, de meest voor de hand liggende oorzaken zijn: instantane afbraak tijdens het mengen, complexering van oxytetracycline met voederbestanddelen, of onvoldoende capaciteit van de luchtfilters. Een vierde mogelijkheid is dat de OTC nog in de menger aanwezig is, vastgekoekt in dode hoeken in de menginstallatie. Gezien het feit dat in de achteraf geproduceerde 4000 kg niet-gemedicineerd voer nog 13 ppm oxytetracycline aanwezig was, zou dit in het ergste geval kunnen betekenen dat nog circa 50 ton voeder met een zelfde OTC-gehalte kan worden besmet. Overigens is het kwijtraken van OTC een bekend probleem: in het jaarverslag over 1988 van de KDLL (kwaliteitsdienst landbouwkundige laboratoria) [4] wordt met betrekking tot OTC opgemerkt dat, in voeder, altijd circa 25% minder wordt gevonden dan volgens de receptuur kan worden verwacht. Men noemt het "een bekend probleem van technologische aard". Het begrip "technologisch" heeft overigens in dit verband een wijdere betekenis en omvat méér dan alleen de meng-installatie; het is duidelijk dat de bij OTC geconstateerde verliezen voor een belangrijk gedeelte worden veroorzaakt door de fysisch-chemische eigenschappen van het oxytetracycline-bevattende preparaat. Een experiment, bijvoorbeeld met radioactief gelabeld OTC, kan misschien uitsluitsel geven omtrent het lot van de oxytetracycline die tijdens de mengvoederbereiding verloren gaat.

4.2 Sulfadimidine

Voor sulfonamiden is binnen de EEG een residutolerantie van 100 ppb voorgesteld. In Amerika ontstond in het begin van de tachtiger jaren grote beroering toen bleek dat 10-15% van alle varkens positief bevonden werden op sulfadimidine, dat wil zeggen: in 10 tot 15% van alle varkens werden residuen van sulfadimidine gevonden in concentraties die hoger waren dan 100 ppb. De voornaamste oorzaak bleek contaminatie van diervoeders [5]. Verder onderzoek wees uit dat, door de lange halfwaardetijd van sulfadimidine in dieren, zeer lage concentraties sulfadimidine in het voeder aanleiding gaven tot residuen in consumeerbare produkten: 2 ppm sulfadimidine in voeder leidt tot te hoge gehalten in de lever, 8 ppm sulfadimidine leidt tot te hoge gehalten in vlees [6-7]. Wetende dat sulfadimidine wordt toegepast in diervoeders in concentraties variërend tussen 400 en 1000 ppm, is het duidelijk dat al bij een carry-over percentage van 2% problemen zullen gaan optreden: in de voeders die opvolgend op het sulfadimidine bevattende voeder worden geproduceerd is dan 8 tot 20 ppm sulfadimidine te verwachten. Uit het hier voor al genoemde RIKILT-onderzoek bleek dat voor een sulfadimidine-bevattend voeder 15% carry-over optrad. Uitgaande van een voeder met 1000 ppm sulfadimidine en 15% carry-over betekent dit dat de derde partij voeder, geproduceerd na het sulfadimidine-bevattende voeder, nog aanleiding geeft tot ontoelaatbare residuen in de lever. In Amerika is in verband met het zojuist geschetste probleem inmiddels besloten dat, voor de verwerking in voeder, alleen nog granulaire sulfadimidinepreparaten toelaatbaar zijn.

4.3 Nicarbazin

Een ander bekend probleemgeval is het coccidiostaticum Nicarbazin: van deze stof is bekend dat, na de verwerking, nog tot meer dan 10 batches voeder gecontamineerd worden met lage concentraties (1 tot 5 ppm) nicarbazin. Uit Duitsland is een geval bekend waar nog na 27 batches, nicarbazin kon worden aangetoond [8]. De tot op heden gebruikte nicarbazin-preparaten zijn poedervormig met een kleine gemiddelde deeltjesgrootte en geven aanleiding tot verstuiving; nicarbazin lost op in vet

en heeft uitgesproken electrostatistische eigenschappen. Deze eigenschappen samen geven aanleiding tot de bovengenoemde problemen bij de verwerking van deze preparaten. Bovendien bestaat er een duidelijke relatie tussen het voorkomen van nicarbazin in voeder en het optreden van residuen in eieren: ongeveer 20% van de concentratie in voeder wordt in eieren teruggevonden [9], dus als het voeder tengevolge van carry-over 1 ppm nicarbazin bevat, zullen in eieren residuen voorkomen in een concentratie van ongeveer 200 ppb. Onlangs werd in de EEG een nieuw nicarbazin bevattend preparaat aangemeld waarbij de actieve stof op granulaire deeltjes van circa 300 μ m is gebracht. Door het toevoegen van olie wordt verstuiwing van de actieve stof voorkomen. Deze nieuwe formulering lijkt in praktijk-experimenten beter geschikt voor de verwerking in voeder dan oudere preparaten.

5 DEFINITIE VAN EEN GOED GEMEDICINEERD VOEDER

In een goed gemedicineerd voeder bevindt zich het gedeclareerde gehalte van het diergeneesmiddel in een biologisch beschikbare vorm. Andere, onbedoelde, diergeneesmiddelen zijn niet aanwezig. Het diergeneesmiddel is homogeen verdeeld over het voeder, ook na transport en opslag, zodanig dat elk dier per dag een juiste hoeveelheid van de actieve stof toegediend krijgt. De werkzame stoffen worden verwerkt op een wijze waarbij zeker wordt gesteld dat gebruikers en consumenten geen gezondheidsrisico's lopen en de doeldieren een werkzame dosis toegediend krijgen.

Bij de bereiding van een goed gemedicineerd voeder zijn een aantal factoren van belang, factoren die te maken hebben met het voeder en het mengproces: het voeder zelf, de kwaliteit van de minger en het mengproces, bedrijfsvoering, etcetera, en een diergeneesmiddelfactor. De juiste formulering van het toe te passen diergeneesmiddel draagt in belangrijke mate bij aan de kwaliteit van het uiteindelijke gemedicineerde voeder. De formulering is voor een belangrijk deel bepalend voor de verstuiwing, de segregatie- en de verslepingseigenschappen en kan daarnaast de stabiliteit beïnvloeden.

6 BEOORDELING VAN DE VERWERKBAARHEID VAN DIERGENEESMIDDELEN IN GEMEDICINEERDE DIERVOEDERS: EXPERIMENTELE AANPAK

Om de verwerkbaarheid van een diergeneesmiddel in gemedicineerde voeders te kunnen beoordelen zijn een aantal experimentele gegevens noodzakelijk:

6.1 Bepalingsmethode

In eerste instantie moet een goed beschreven en gevalideerde bepalingmethode voor de actieve stof in relevante soorten voeder worden ontwikkeld: de waarde van de experimentele resultaten wordt ten eerste bepaald door de kwaliteit van de gebruikte methode. Bovendien levert de validatie van een methode gegevens omtrent de te verwachten onverenigbaarheid van het middel met voederbestanddelen of andere diergeneesmiddelen. Soms kan al een uitspraak worden gedaan over de te verwachten stabiliteit van het te testen preparaat. De methode moet gevoelig genoeg zijn om ook lage concentraties van de actieve stof te meten; afhankelijk van de actieve stof en de te verwachten problemen wil dat zeggen: een detectiegrens tussen 50 ppb en 10 ppm.

6.2 Model-experimenten: hygroscopiciteit, deeltjesgrootteverdeling, homogeniteit, segregatie, (pelleteer-)stabiliteit, verstufbaarheid.

Nadat een goede bepalingmethode is ontwikkeld kan, met behulp van model-experimenten, op een goedkope en efficiënte manier, een aantal formuleringen worden gescreend met betrekking tot de verwerkbaarheid in gemedicineerde voeders. Voor een aantal van deze model-experimenten geldt helaas dat de voorspellende waarde laag is en verder zijn er verwerkingseigenschappen die niet met behulp van een modelproef kunnen worden bepaald. In de produktontwikkelingsfase kunnen via een model-experiment wel worden bepaald: de hygroscopiciteit van een preparaat en de deeltjesgrootteverdeling, de homogene verdeling van een middel in voeder, segregatie, stabiliteit en pelleteerstabiliteit, en verstufbaarheid.

6.2.1 Hygroscopiciteit

Voor het meten van hygroscopiciteit kan men denken aan het meten van de toename van het watergehalte, in de tijd, van een monster dat onder gecontroleerde condities wordt bewaard.

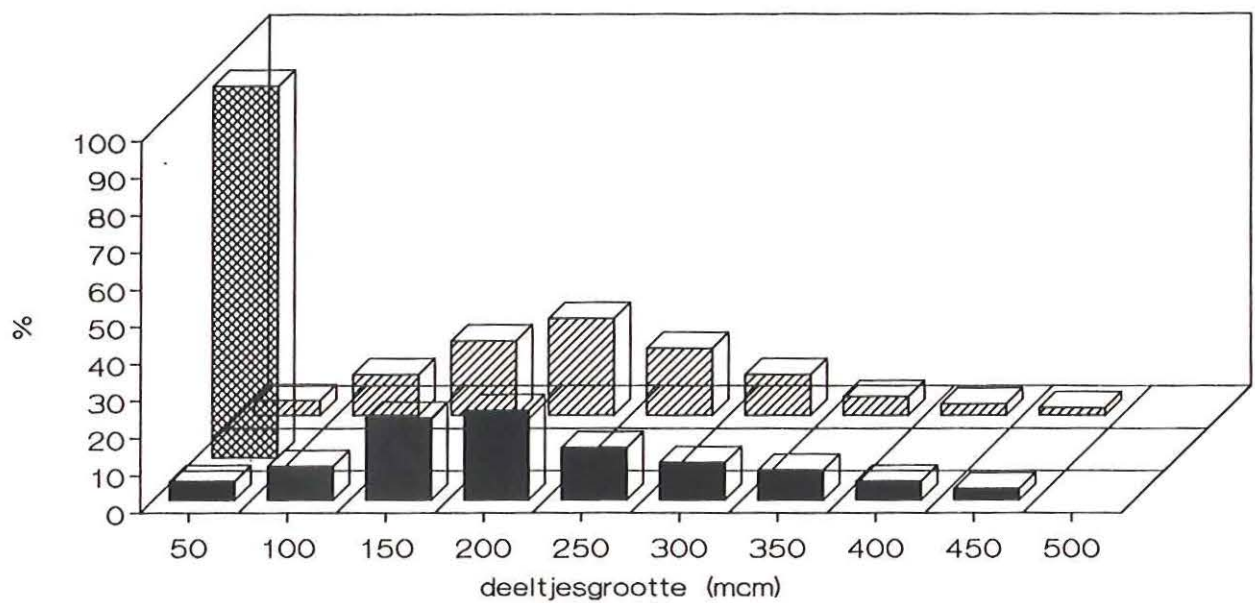
6.2.2 Deeltjesgrootteverdeling

Voor meting van de deeltjesgrootte zijn verschillende technieken voorhanden, bijvoorbeeld zeven of particle size analyzers. Volgens Blodinger [10] ligt, in verband met de verwerking in voeder, de optimale deeltjesgrootte voor dragermateriaal tussen de 180 en 600 μm . Voor actieve stoffen kunnen ruwweg de zelfde grenswaarden worden gehanteerd. Kleinere deeltjes geven, indien geen voorzorgsmaatregelen worden getroffen, vaak aanleiding tot verstuiving en segregatie. Bij grotere deeltjes kan het, afhankelijk van de gewenste eindconcentratie van het geneesmiddel in het voeder, voorkomen dat per portie voeder de gemiddelde hoeveelheid deeltjes te gering wordt; de homogene verdeling van het middel wordt dan een probleem. In die gevallen verdient het aanbeveling de actieve stof op een drager te sproeien of in granules te verwerken. Het gehalte actieve stof per deeltje dient in principe laag te zijn. Bijkomende voordelen van zo'n aanpak kunnen zijn dat het preparaat stabiel wordt en minder stuivend.

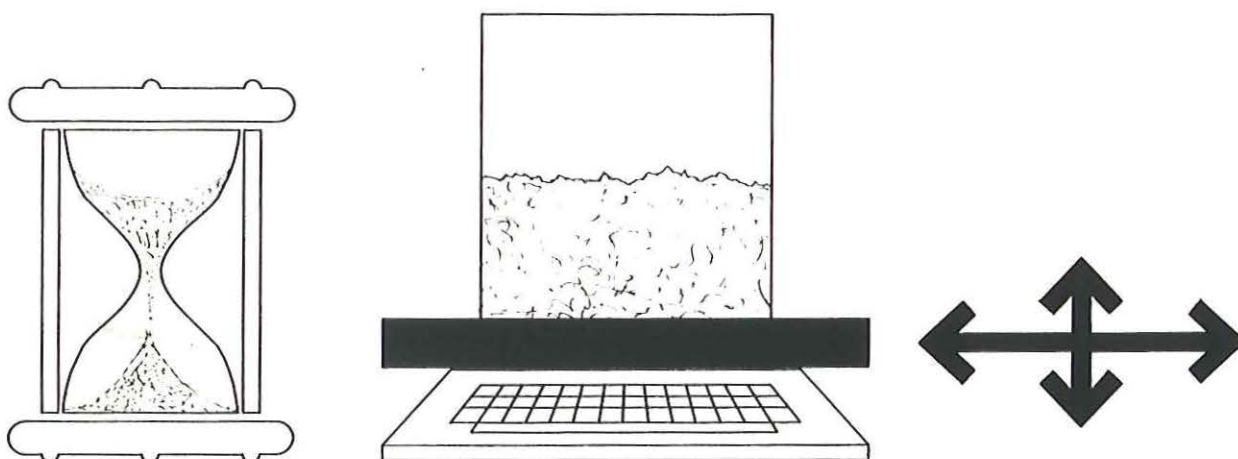
Verder moet worden opgemerkt dat het, in het geval van verdunde premixen, van belang is dat het gehalte aan actieve stof als functie van de deeltjesgrootte bekend is. Het maakt natuurlijk zeer veel uit of de deeltjesgrootteverdeling van de actieve stof overeenkomt met de gemiddelde deeltjesgrootteverdeling, of dat alle actieve stof zich bevindt in één bepaalde fractie (zie figuur 1).

6.2.3 Homogeniteit

Of een middel homogeen door voeder is te verdelen kan, in het kader van de produktontwikkeling, vooralsnog op laboratoriumschaal worden getest. Dit geldt overigens ook voor segregatie en verstuifbaarheid. Volgens Larrabee [11] kan al met een menger met een capaciteit van 1 kg een indruk worden verkregen van de mengbaarheid van een diergeneesmiddel met diervoeders.



figuur 1: de deeltjesgrootteverdeling van verdunde premixen (voorste histogram) en van de actieve stof (alle deeltjes actieve stof kleiner of gelijk aan 50 μm : middelste histogram; de deeltjesgrootteverdeling van de actieve stof komt overeen met de deeltjesgrootteverdeling van de premix: achterste histogram).



figuur 2: een voorbeeld van een experiment om de ontmenging van een gemedicineerd diervoeder te meten: een monster wordt gedurende een bepaalde tijd aan trillingen onderworpen.

6.2.4 Pelleteerstabiliteit

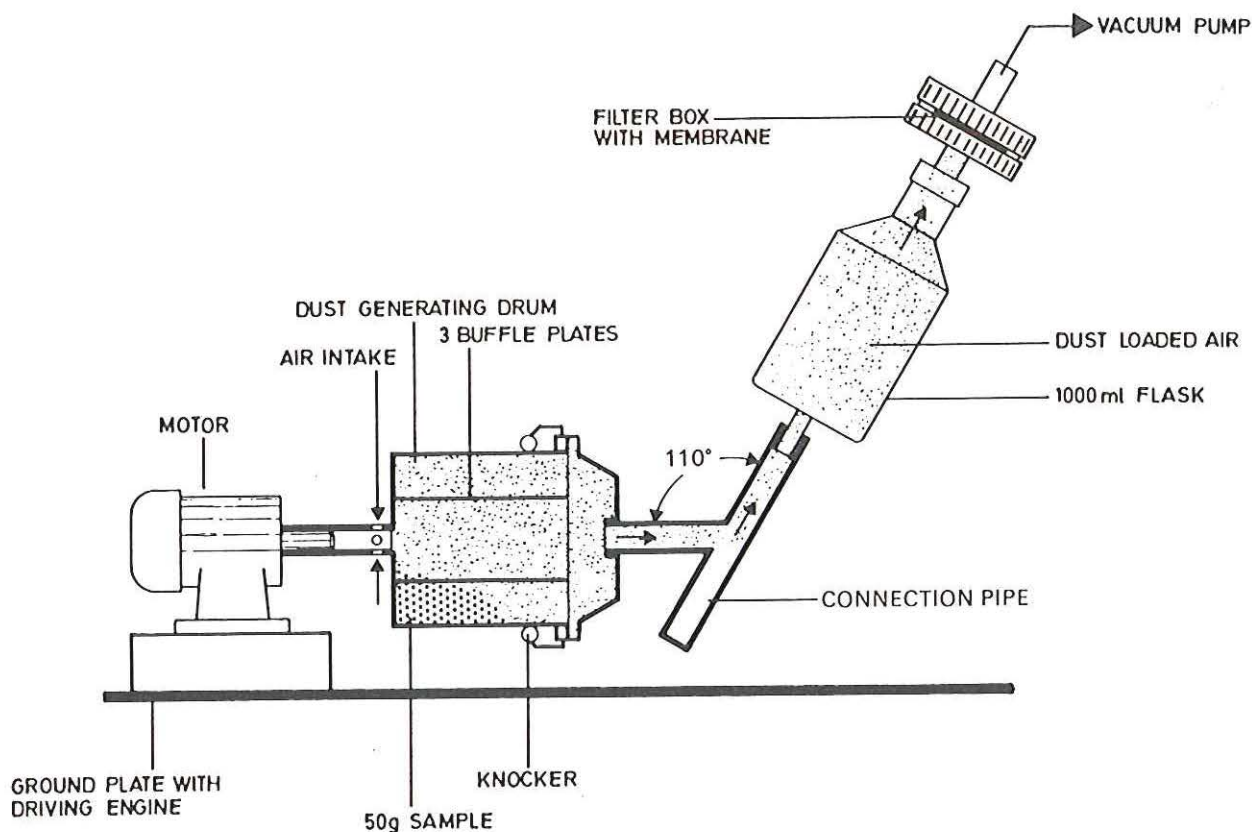
Gedeelten van het pelleteerproces kunnen worden gesimuleerd door bijvoorbeeld monsters met stoom te behandelen, te verwarmen of door monsters onder druk te zetten.

6.2.5 Segregatie

Om een indruk te krijgen van de ontmenging van een voeder kan een monster onderworpen worden aan vervoer (bijvoorbeeld door een monster over 100 km in een vrachtwagen te vervoeren). Een andere aanpak is het onderwerpen van een monster aan een schudproef. Bijvoorbeeld kan worden gedacht aan een opstelling zoals afgebeeld in figuur 2: een monster wordt in een trommel op een schudapparaat geplaatst. Onder gespecificeerde omstandigheden met betrekking tot de tijdsduur, de frequentie en de amplitude van de trillingen, en de conditie van het voeder (met name het vochtgehalte en de hoeveelheid voeder in de trommel), wordt het monster aan trillingen onderworpen. Voor en na het experiment wordt de homogeniteit van het monster onderzocht door middel van steekproeven die op verschillende plaatsen uit het monster zijn genomen. Hierbij moet gedacht worden aan circa 10 monsters, voor en na het experiment, in totaal dus ongeveer 20 monsters. Als de concentratieverdelingen vóór en na de schudproef significant van elkaar verschillen is er sprake van ontmenging.

6.2.6 Verstuifbaarheid

Verstuiving van een actieve stof of preparaat kan worden gemeten met behulp van een Stauber-Heubach apparaat [12]. Dit apparaat, afgebeeld in figuur 3, werkt als volgt: in een draaiende trommel (30 r.p.m.) wordt 50 g van het te testen materiaal gebracht, gedurende 5 minuten wordt in totaal 20 liter lucht door het apparaat gezogen. Het stof wordt op een filter opgevangen; na het doorleiden van de lucht wordt



figuur 3: De verstuiving van een diergeneesmiddel uit een gemedicineerd diervoeder kan worden gemeten met behulp van een Stauber-Heubach apparaat.

het filter geëxtraheerd en de hoeveelheid actieve stof op het filter bepaald. Als criterium wordt aangehouden dat het filter niet meer dan $0.1 \mu\text{g}$ van de actieve stof mag bevatten. In algemene termen kan gezegd worden dat verstuiving van een preparaat kan worden tegengegaan door het toevoegen van een antistuijmiddel, meestal een olie; met zo'n olie kan de actieve stof worden vastgeplakt aan een drager met een geschikte deeltjesgrootteverdeling.

Door het RIKILT is in het verleden al eens onderzoek gedaan naar de stuifeigenschappen van verschillende carbadox bevattende voeders en premixen [13]. Uit dit onderzoek bleek ten eerste dat er tussen verschillende 10%-premixen grote verschillen optraden, voor wat betreft de verstuifbaarheid; de gevonden waarden varieerden tussen de $0,34$ en $11.700 \mu\text{g}$ stof op het filter. Ten tweede bleek dat, na verdunning van de 10% premixen tot 0.2%, het stuifgedrag totaal veranderd was.

De 0.2% premix, die werd bereid uit een nauwelijks stuivende 10% premix, bleek nu wèl te stuiven. De verstuifbaarheid van een andere 0.2% premix bleek wèl de verwachte hoeveelheid carbadox op het filter op te leveren. In het kort betekent dit resultaat dat het mogelijk is dat een niet stuivende premix, na verwerking, niet meer aan de kwaliteits-eisen voldoet. Het is daarom noodzakelijk de verstuifbaarheid te meten van zowel het diergeneesmiddel als van het voormengsel en het voedermeel waarin het middel verwerkt is.

6.3 Praktijk-experiment

Een formulering welke de zojuist beschreven model-experimenten met goed gevolg heeft doorstaan, moet onderworpen worden aan een praktijk-experiment: een experiment zoals in 4.1 behandeld voor oxytetracycline geeft, indien het correct wordt uitgevoerd, een goed inzicht in een gedeelte van de verwerkingseigenschappen van een preparaat. In hoofdstuk 4 van het boek "Formulations of Veterinary Dosage Forms" van Blodinger worden experimenten met betrekking tot de mengeigenschappen, stabiliteit en onverenigbaarheid behandeld. Bij deze experimenten wordt uitgegaan van de praktijksituatie: In een goede menginstallatie wordt een normale batch gemedicineerd voer gemaakt. Bij de uitgang van de menger worden, gedurende het legen van de menger, tenminste 10 monsters genomen uit de partij. Van deze monsters wordt dan het gehalte aan actieve stof bepaald met behulp van een goed beschreven en gevalideerde bepalingmethode. Volgens Blodinger moet de variatiecoëfficiënt voor een homogeen voeder kleiner of gelijk zijn aan 5%.

Eventueel zijn natuurlijk andere eisen mogelijk: bijvoorbeeld: alle gevonden waarden wijken hoogstens 25% af van het gemiddelde en tenminste 85% van de gevonden waarden wijken maximaal 10% af van het gemiddelde. Gedurende zo'n experiment kan ook de pelleteerstabiliteit van het preparaat worden bepaald door de monsternamen te herhalen na het pelleteren. Uit het oxytetracycline-experiment bleek dat de pelleteerstabiliteit van het gebruikte preparaat goed was (dat wil zeggen:

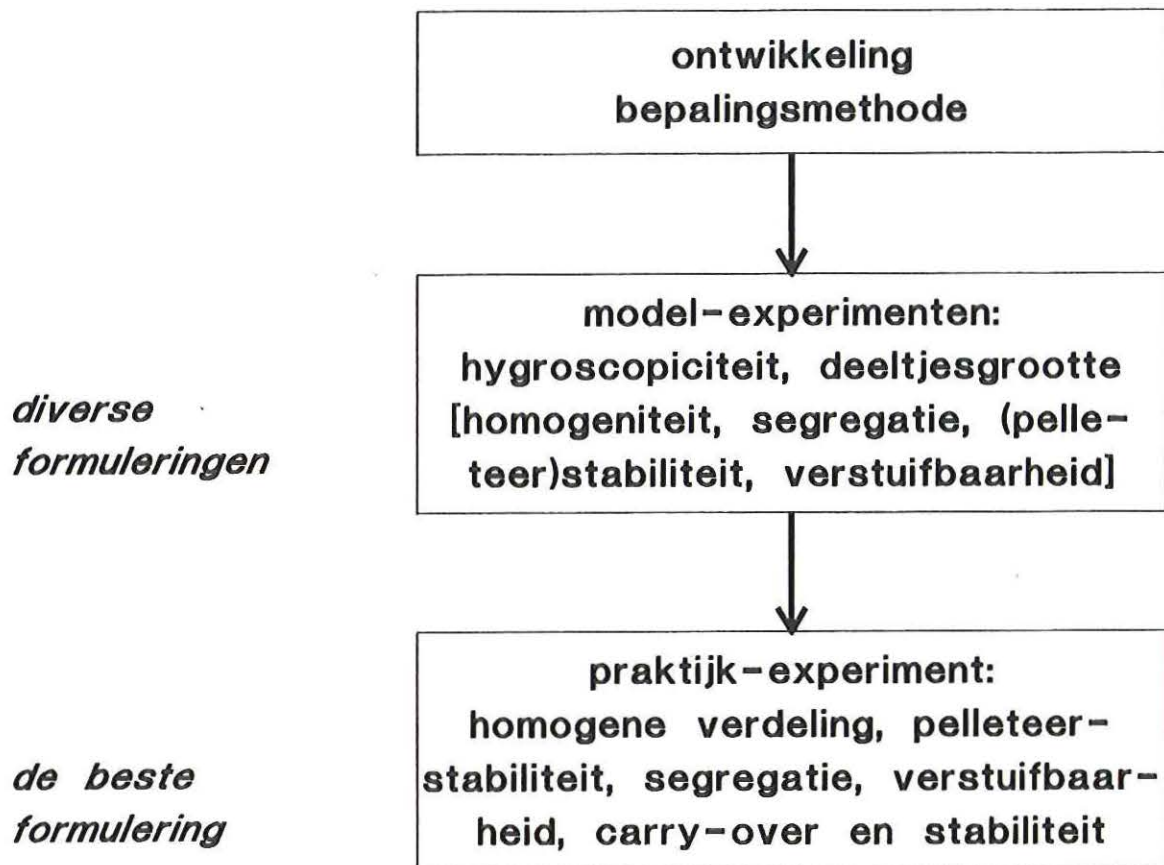
tengevolge van het pelleteren werden geen onaanvaardbare extra verliezen geconstateerd). Tengevolge van het pelleteren kunnen, zoals eerder gezegd, verliezen optreden. Als vuistregel wordt gehanteerd dat een verlies van kleiner dan 10% aanvaardbaar is. In principe kan, door extra monstername tussen de verschillende stappen in het pelleteerproces ook worden nagegaan tijdens welke stappen de grootste verliezen optreden. Tenslotte kunnen monsters meel en pellets worden bewaard. Ook hiervoor staan de experimentele condities beschreven in het al eerder genoemde boek van Blodinger: monsters moeten onder praktijkcondities worden opgeslagen, bijvoorbeeld in papieren zakken of drums. Daarbij dienen verschillende condities te worden aangelegd: bij kamertemperatuur, bij 40°C, bij normale en verhoogde luchtvochtigheid. Ook bij deze experimenten kan de 10%-vuistregel gehanteerd worden: een afname van het gehalte met maximaal 10% is aanvaardbaar.

Een experiment, zoals zojuist beschreven, levert dus veel informatie met betrekking tot de relevante eigenschappen van het produkt. Voor wat betreft carry-over (versleping) is helaas geen model-experiment denkbaar; deze eigenschap kan eigenlijk alleen in de praktijk worden beoordeeld. De mate waarin versleping optreedt is af te meten aan de gehalten actieve stof in het voeder en de daaropvolgende voeders bij gebruik van een goede menginstallatie. De mate van carry-over wordt bepaald door een reeks van fysisch-chemische eigenschappen van de actieve stof en het toegepaste drager- of verdunningsmateriaal. Kennis van die eigenschappen kan wel bijdragen aan begrip van "carry-over" als proces en, eventueel, aan het verminderen van de versleping. De kwalitatieve verbanden tussen verschillende parameters liggen vrij duidelijk: zoals we zagen bij nicarbazin geven een geringe gemiddelde deeltjesdiameter en electrostaticiteit aanleiding tot problemen. Het leggen van kwantitatieve verbanden is vooralsnog onmogelijk.

Zoals ook bleek bij nicarbazin, is verwerkbaarheid een typische preparaatgebonden eigenschap; dit betekent dat zo'n praktijk-experiment voor elke nieuwe formulering moet worden herhaald. Het verdient tenslotte aanbeveling, een deel van de model-experimenten (met name: verstuijbaarheid en segregatie) te herhalen met monsters uit het praktijk-experiment). Zoals bleek bij het meten van de verstuijbaarheid van carbadox in premixen is de voorspellende waarde van het model-experiment vooralsnog gering.

7 CONCLUSIE

Ter beoordeling van de verwerkbaarheid in gemedicineerde voeders van een bepaalde formulering zijn de volgende experimenten noodzakelijk (zie ook figuur 4): ten eerste het ontwikkelen van een voldoende gevoelige bepalingsmethode, de methode moet worden gevalideerd voor het type voeder waar het middel in gaat worden toegepast. Deze experimenten leveren informatie met betrekking tot mogelijke chemische onverenigbaarheid van het middel met voederbestanddelen. Nadat een methode is ontwikkeld kunnen, in het kader van de produktontwikkeling, ter voorbereiding van een praktijkexperiment de deeltjesgrootteverdeling en hygroscopiciteit van het preparaat worden bepaald en eventueel de verstuifbaarheid, de homogene verdeling van het middel door het voeder, segregatie, alsmede de pelleteerstabiliteit. Vervolgens wordt een normale batch voeder met het middel gemedicineerd; dan blijkt of het preparaat, in de praktijk, homogeen door het voeder te verdelen is, of de pelleteerstabiliteit voldoende is en of de gekozen formulering geen aanleiding geeft tot een onaanvaardbare versleping van het middel. Monsters van deze partij voeder kunnen dan ook worden gebruikt om stabiliteit en verstuifbaarheid van het middel in voeder te beoordelen, en om segregatie-experimenten te doen. Op basis van deze set experimenten kan worden beoordeeld of een bepaalde formulering geschikt is voor de verwerking in gemedicineerd voer.



figuur 4: schematische weergave van de experimenten welke noodzakelijk zijn voor de beoordeling van de verwerkbaarheid van een diergeneesmiddel in gemedicineerde diervoeders.

LITERATUUR

- 1] Produktschap voor Veevoeder, Den Haag, Nederland
- 2] Contaminatie van diervoeders met diergeneesmiddelen, RIKILT rapport 87.72, 1987
- 3] Stability and Distribution of Oxytetracycline Hydrochloride during the Manufacture and Storage of Pig-Rearing Pellets under Field Conditions (De stabiliteit en verdeling van oxytetracycline.HCl tijdens bereiding en opslag van een varkensvoeder onder praktijkomstandigheden), Counotte, G.H.M., Eefting, T. and Bosch, A., 1984, Tijdschr. Diergeneesk. 109(9), 339 - 344
- 4] Kwaliteitsdienst Landbouwkundige Laboratoria - Jaarverslag 1988, Kwaliteitsreeks nr. 4 (mei 1989), Produktschap voor Veevoeder
- 5] USDA Regulation of Residues in Meat and Poultry Products, Cordle, M.K., 1988, J. Anim. Sci. 66, 413 - 433
- 6] Serum and Urine as Predictors of Sulfamethazine Levels in Swine Muscle, Liver and Kidney, Randecker, V.W., Reagan, J.A., Engel, R.E., Soderberg, D.L. and McNeal, J.E., 1987, J. Food Protect. 50(2), 115 - 122
- 7] Sulfamethazine Blood/Tissue Correlation Study in Swine, Ashworth, R.B., Epstein, R.L., Thomas, M.H. and Frobish, L.T., 1986, Am. J. Vet. Res. 47(12), 2596 - 2603
- 8] Aerts, M.M.L., 1989, pers. comm.
- 9] Nicarbazin-Rückstände in Eiern und Kot von Käfig- und Bodenhenken infolge einer Schadstoffübertragung (Carry-over) auf das Futter, Friedrich, A., Hafez, H.M. and Woernle, H., 1985, Tierärztl. Umschau 40, 190 - 199

- 10] Formulations of Drugs for Administration Via Feed or Drinking Water, Larrabee, W.L. in: Drugs and The Pharmaceutical Sciences Vol. 17: Formulation of Veterinary Dosage Forms (Blodinger, J., ed.), Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, 1983, pp. 175 - 204.
- 11] A Guide to Mixing Microingredients in Feed, Larrabee, W.L., 1976, Merck Sharp & Dohme International, Rahway, NJ, USA 07065
- 12] Determination and Control of the Dusting Potential of Feed Premixes, Stauber, D. and Beutel, R., 1984, Fresenius Z. Anal. 318, 522 - 524
- 13] Oriënterend onderzoek naar de stuifeigenschappen van Carbadox en Olaquinox bevattende premixen en concentraten met behulp van Stauber/Heubach- en Rikilt-methode, RIKILT-rapport 85.77, 1985

BIJLAGE 1

TOEVOEGINGSMIDDELEN

Bladzijde
A19
A28
A29
A30

A36
A44
A47

A52
A54
A58
A62
A65

- A. Antibiotica
- B. Oxydatie tegengaaende stoffen
- C. Aromatische en eetlust opwekkende stoffen
- D. Coccidiostatica en andere geneeskrachtige stoffen
- E. Emulgatoren, stabilisatoren, verdikkingsmiddelen en geleermiddelen
- F. Kleurstoffen met inbegrip van pigmenten
- G. Conserveermiddelen
- H. Vitaminen, provitaminen en stoffen met een gelijkwaardige werking
- I. Spoorelementen
- J. Bindmiddelen, verdunningsmiddelen en stollingsmiddelen
- K. Groeibevorderende stoffen
- L. Zuurteregelaars

BILAME

Nr.	Toevoegingsmiddel	Chemische formule / Groep	Volledig diervoeder voor	Uiterste leeftijd	Minimum		Maximum		Andere bepalingen
					gehalte	gehalte			
in grammen per 1.000 kg volledig diervoeder berekend tot 125 vocht									
A. Antibiotica									
E 700	Zinkbaiktracine	C ₆ H ₁₀ O ₃ 16H ₁₇ SO ₂ N (Polypeptide met 12 tot 205 amin)	Leghennen	-	15	100	-	-	-
			Kalkoenen	4 weken 20 weken	5 5	50 20	-	-	
			Overige soorten pluivree (m.u.v. ganzen, eenden, leghennen en duiven)	4 weken 16 weken	5 5	50 20	-	-	
			Kalveren, lammen (van schapen en geiten)	16 weken 6 maanden 6 maanden	5 5 5	50 20 80	-	-	
			Biggen	4 maanden 3 maanden	5 5	50 80	-	-	
	Varkens	6 maanden	5	20	-	-	-	-	
	Polledieren m.u.v. konijnen	-	5	20	-	-	-	-	

nr.	.Toevoegingsmiddel	. Chemische formule/ groep	. Volledig diervoeder voor:	. Uiterste leeftijd	. Minimum gehalte	. Maximum gehalte	. Andere bepalingen o.q. voorwaarden
					in grammen per 1.000 kg volledig diervoeder herleid tot 12% vocht		
E 710	Spiramyoino	I $C_{43}H_{74}O_{14}N_2$ }	Kalkoenen	26 weken	5	20	-
		II $C_{45}H_{76}O_{15}N_2$ }base	Overige soorten pluimvee m.u.v. ganzen, eenden, leghennen en duiven	16 weken	5	20	-
		III $C_{46}H_{78}O_{15}N_2$ } (macrolide)					
			Kalveren, lamme- ren (van schapen en geiten)	16 weken 6 maanden 6 maanden	5 5 5	50 20 80	- - Alleen in kunst- melkvoeder
			Biggen	4 maanden 3 maanden	5 5	50 80	- Alleen in kunst- melkvoeder
			Varkens	6 maanden	5	20	-
			Peledieren m.u.v. konijnen	-	5	20	-

nr.	.Toevoegingsmiddel	. Chemische formule/ groep	. Volledig diervoeder voor:	. Uiterste leeftijd	. Minimum gehalte	. Maximum gehalte	. Andere bepalingen o.q. voorwaarden
					in grammen per 1.000 kg volledig diervoeder herleid tot 12% vocht		
E 711	Virginiamyoin	I $C_{28}H_{35}O_7N_3$ II $C_{43}H_{76}O_{10}N_7$ (peptolide)	Kalkoenen	26 weken	5	20	-
			Overige soorten m.u.v. ganzen, eenden, leghen- nen en duiven	16 weken	5	20	-
			Biggen	4 maanden	5	50	-
			Varkens	6 maanden	5	20	-
			Kalveren	16 weken	5	50	-
			6 maanden	5	20	-	
21	Virginiamyoin	I $C_{28}H_{35}O_7N_3$ II $C_{43}H_{76}O_{10}N_7$ (peptolide)	Leghennen	-	10	20	-
			Meerzunderen		15	40	In de gebruiksaanwijzing vermelden: voor volledige diervoeders mag de maxi- male dosis in het dag- rantsoen: - voor 100 kg lichaamsgewicht: 140 mg niet overschrijden; - voor meer dan 100 kg: voor elke 10 kg lichaamsgewicht méér, 6 mg toevoegen.

A22

nr.	.Toevoegingsmiddel	. Chemische formule/ groep	. Volledig diervoeder voor:	. Uiterste leeftijd	. Minimum gehalte	. Maximum gehalte	. Andere bepalingen o.q. voorwaarden
					in grammen per 1.000 kg volledig diervoeder herleid tot 12% vocht		
8 712	Flavophospholipol	$C_{70}H_{124}O_{10}N_6P$ (aminoglycoside)	Leghennen	-	2	5	-
			Kalkoenen	26 weken	1	20	-
			Overige soorten pluimvee m.u.v. ganzen, eenden en duiven	16 weken	1	20	-
			Kalveren	6 maanden	6	16	-
				6 maanden	8	16	Alleen in kunst- melkvoeder
			Biggen	3 maanden	10	25	Alleen in kunst- melkvoeder
			Varkens	6 maanden	1	20	-
			Peledieren m.u.v. konijnen	-	2	4	-
			konijnen		2	4	

vervolg volgende blz.

nr.	.Toevoegingsmiddel	. Chemische formule/ groep	. Volledig diervoeder voor:	. Uiterste leeftijd	. Minimum gehalte	. Maximum gehalte	. Andere bepalingen o.q. voorwaarden
					in grammen per 1.000 kg volledig diervoeder herleid tot 12% vocht		
			Mastrunderen	-	2	10	In de gebruiksaan- wijzing vermelden: voor de aanvul- lende diervoeders mag de maximum- dosis in het dag- rantsoen: - voor 100 kg lichaamsgewicht, 40 mg niet over- schrijden; - voor meer dan 100 kg: voor elke 10 kg lichaam- gewicht meer, 1,5 mg toevoegen.
26	Flavophospholipol	$C_{70}H_{124}O_{10}N_6P$ (aminoglycoside)	Konijnen		2	4	

A23

nr.	.Toevoegingsmiddel	. Chemische formule/ groep	. Volledig diervoeder voor:	. Uiterste leeftijd	. Minimum gehalte	. Maximum gehalte	. Andere bepalingen o.q. voorwaarden
					in grammen per 1.000 kg volledig diervoeder herleid tot 12% vocht		
E 713	Tylosinefosfaat	Macrolide, geprodu- ceerd door Strepto- myces fradiae	Biggen	4 maanden	10	40	-
		samenstelling van de antibiotische factoren (1)	Varkens	6 maanden	5	20	-
		a. tylosine C ₄₆ H ₇₇ NO ₁₇ minstens 80%					
		b. desmyosine C ₃₉ H ₆₅ NO ₁₄					
		c. macrodine C ₄₅ H ₇₅ NO ₁₇					
		d. relomyosine C ₄₆ H ₇₉ NO ₁₇					
		a+b+c+d minstens 95%					

(1) Volgens de analysemethode van de "British Pharmacopoeia (Veterinary 1985)"

nr.	.Toevoegingsmiddel	. Chemische formule/ groep	. Volledig diervoeder voor:	. Uiterste leeftijd	. Minimum gehalte	. Maximum gehalte	. Andere bepalingen o.q. voorwaarden
					in grammen per 1.000 kg volledig diervoeder herleid tot 12% vocht		
E 714	Monensin natrium	$C_{36}H_{61}O_{11}Na$ (Natriumsout van het polyether van monocarbonzuur geproduceerd door Streptomyces cinna- monensis)	Meestrunderen	-	10	40	In de gebruiksaan- wijzing vermelden: voor de aanvul- lende diervoeders mag de maximum- dosis in het dag- rantsoen: - voor 100 kg lichaamsgewicht, 140 mg niet overschrijden; - voor meer dan 100 kg: voor elke 10 kg lichaamsgewicht meer 6 mg toegevoegen - Gevaar voor paard- achtigen

nr.	.Toevoegingsmiddel	. Chemische formule/ groep	. Volledig diervoeder voor:	. Uiterste leeftijd	. Minimum gehalte	. Maximum gehalte	. Andere bepalingen o.q. voorwaarden
					in grammen per 1.000 kg volledig diervoeder herleid tot 12% vocht		
E 715	Avoparoline	$C_{53}H_{60}O_{10}N_6Cl_3$ (glycopetide)	Mestkippen	-	7,5	15	-
			Mestkalkoenen	16 weken	10	20	-
			Biggen	4 maanden	10	40	-
			Varkens	6 maanden	5	20	-
			Kalveren	6 maanden	15	40	-
			Mestrunderen	-	15	30	In de gebruiksaanwijzing vermelden: voor de aanvullende diervoeders mag de maximumdosie in het dagrantsoen: - voor 100 kg lichaamsgewicht, 103 mg niet overschrijden; - voor meer dan 100 kg: voor elke 10 kg lichaamsgewicht méér, 4,3 mg toevoegen

nr.	.Toevoegingsmiddel	. Chemische formule/ groep	. Volledig diervoeder voor:	. Uiterste leeftijd	. Minimum gehalte	. Maximum gehalte	. Andere bepalingen o.q. voorwaarden
22	Avoparoline	$C_{53}H_{60}O_{10}N_6Cl_3$ (glycopeptide)	Lamieren van scha- pen, vanaf de leef- tijd waarop ze be- ginnen te herkauwen met uitzondering van lamieren die grazen	16 weken	10	20	-
27	Salinomycine- natrium	$C_{42}H_{60}O_{11}Na$ (natriumsout van het monocarbonzuur- polyether, geprodu- ceerd door Strepto- myces albus)	Biggen	4 maanden	30	60	In de gebruiksaanwijzing vermelden "Gevaar voor paardachtigen"
28	Avilamycine	$C_{57-62}H_{82-90}Cl_1-2031-32$ (Oligosacchariden- mengsels van de groep van de ortho- somyocines die door streptomyces viri- dochromogenes worden geproduceerd)	Biggen	4 maanden	20	40	-
			Varkens	6 maanden	10	20	-

nr.	.Toevoegingsmiddel	. Chemische formule/ groep	. Volledig diervoeder voor:	. Uiterste leeftijd	Minimum gehalte	Maximum gehalte	. Andere bepalingen . o.q. voorwaarden
					in grammen per 1.000 kg volledig diervoeder herleid tot 12% vocht		
D.Coöcidiaties en andere genees- krachtige stoffen							
E 750	Amprolium	1-[(4-amino-2-propyl-5-pyrimidinyl)-methyl]-2-picolinium-ohloride-hydrochloride	Pluimvee (m.u.v. leghennen)	-	62,5	125	Toediening verboden vanaf de legrijpheid en vanaf tenminste 3 dagen vóór het slachten
E 751	Amprolium ethopabaat (mengsel: 25 delen a) amprolium en 1,6 deel b) ethopabaat)	a)1-[(4-amino-2-propyl-5-pyrimidinyl)methyl]-2-picolinium-ohloride-hydrochloride b)4-acetamide-2-ethoxylethylbenzoaat	) Kippen (m.u.v. leghennen),) kalkoenen en) parelhoenders)))	-	66,5	133	Toediening verboden vanaf de legrijpheid en vanaf tenminste 3 dagen vóór het slachten
E 752	Dinitolmide (DOT)	3,5-dinitro-2-toluamide	Pluimvee (m.u.v. leghennen)	-	62,5	125	Toediening verboden vanaf de legrijpheid en vanaf tenminste 3 dagen vóór het slachten
E 754	Dimetridazol	1,2-dimethyl-5-nitroimidazol	Kalkoenen Parelhoenders	- -	100 125	200 150	Toediening verboden vanaf de legrijpheid en tenminste 6 dagen vóór het slachten

nr.	.Toevoegingsmiddel	. Chemische formule/ groep	. Volledig diervoeder voor:	. Uiterste leeftijd	Minimum Maximum gehalte gehalte		. Andere bepalingen . o.q. voorwaarden
					in grammen per 1.000 kg volledig diervoeder herleid tot 12% vocht		
E 755	Hetiolorpindol	3,5-dichloor-2,6-dimethyl-4-pyridinol	Hestkippen en parelhoenders	-	125	125	Toediening verboden vanaf de legrijpheid en vanaf tenminste 5 dagen vóór het slachten
			Konijnen	-	125	200	Toediening verboden vanaf tenminste 5 dagen vóór het slachten
E 756	Deoquinaat	3-ethylcarboxilaat -4-hydroxy-6-deoxy- loxy-7-ethoxy-quinoline	Hestkippen	-	20	40	Toediening verboden vanaf tenminste 3 dagen vóór het slachten
E 757	Monensin-natrium	C ₃₆ H ₆₀ O ₁₁ Na (Natriumsout van het monocarbonzuurpoly- ether, geproduceerd door Streptomyces cinnamomensis)	Hestkippen	-	100	125	Toediening verboden vanaf tenminste 3 dagen vóór het slachten In de gebruiksaanwijzing vermelden "Gevaar voor paardachtigen"
			Opfokleghennen	16 weken	100	120	In de gebruiksaanwijzing vermelden "Gevaar voor paardachtigen"
			Kalkoenen	16 weken	90	100	Toediening verboden vanaf tenminste 3 dagen vóór het slachten In de gebruiksaanwijzing vermelden "Gevaar voor paardachtigen"

nr.	Toevoegingsmiddel	Chemische formule/ groep	Volledig diervoeder voor:	Uiterste leeftijd	Minimum gehalte	Maximum gehalte	Andere bepalingen o.q. voorwaarden
					in grammen per 1.000 kg volledig diervoeder herleid tot 12% vocht		
E 758	Robenidine	Chloorhydraat van 1,3-bis(4-chlo- robensyliden) amino)guanidine	Hestkippen, kalkoenen	-	30	36	Toediening verboden vanaf tenminste 5 dagen vóór het slachten
			Hestkonijnen	-	50	66	)
E 759	Ronidazol	(1-methyl-5-nitro- imidazol-2-yl)me- thylcarbamat	Kalkoenen	-	60	90	Toediening verboden vanaf de legrijpe leeftijd en tenminste 6 dagen vóór het slachten
E 760	Ipronidazol	1-methyl-2-iso- propyl-5-nitro- imidazol	Kalkoenen	-	50	85	Toediening verboden vanaf de legrijpe leeftijd en tenminste 6 dagen vóór het slachten

A32

nr.	Toevoegingsmiddel	Chemische formule/ groep	Volledig diervoeder voor:	Uiterste leeftijd	Minimum gehalte	Maximum gehalte	Andere bepalingen o.q. voorwaarden
					in grammen per 1.000 kg volledig diervoeder herleid tot 12% vocht		
E 761	Metiolorpindol/ methylbenzoquat mengsel van 100 delen van a.) meti- olorpindol en van 8,35 delen b.) me- thylbenzoquat	a. 3,5-dichloor- 2,6-dimethyl- 4-pyridinol b. 7-benzoyloxy- 6,n-butyl-3- methoxyaar- bonyl-4-chi- nolon	Hestkippen	-	110	110	Toediening verboden vanaf tenminste 5 dagen vóór het slachten
			Opfokleg- hennen	16 weken	110	110	-
			Kalkoenen	12 weken	110	110	Toediening verboden vanaf tenminste 5 dagen vóór het slachten
16	Metiolorpindol/ methylbenzoquat mengsel van 100 delen van a.) me- tiolorpindol en van 8,35 delen b.) methylbenzoquat	a. 3,5-dichloor- 2,6-dimethyl- 4-pyridinol b. 7-benzoyloxy- 6,n-butyl-3- methoxyaar- bonyl-4-chi- nolon	Konijnen	-	220	220	Toediening verboden vanaf tenminste 5 dagen vóór het slachten
E 762	Aprinocide	9-(2-chloor-6- fluorbenzyl)- anidine	Hestkippen	-	60	60	Toediening verboden vanaf tenminste 5 dagen vóór het slachten
			Opfokleg- hennen	16 weken	60	60	
E 763	Laenloide- natrium	C ₁₂ H ₁₃ O ₆ Na (Natriumzout van het monocarbon- zuurpolyether, geproduceerd door Streptomyces lasiensis)	Hestkippen	-	75	125	Toediening verboden vanaf tenminste 5 dagen vóór het slachten
			Opfokleg- hennen	16 weken	75	125	-

A33

nr.	.Toevoegingemiddel .	Chemische formule/ groep	. Volledig diervoeder . voor:	. Uiterste leeftijd	Minimum Maximum gehalte gehalte		. Andere bepalingen . o.q. voorwaarden
					in grammen per 1.000 kg volledig diervoeder herleid tot 12% vocht		
20	Lasalocidenatrium	$C_{34}H_{53}O_8Na$ (natrium- zout van het mono- carbonsuurpolyether geproduceerd door Streptomyces lasa- liensis)	Kalkoenen	12 weken	90	125	Toediening verboden vanaf tenminste 5 dagen vóór het slachten
E 764	Halofuginone	4(3H)chinazo- linon-7-broom- 6-chloor-[3- (3-hydroxy-2-pipe- ridyl)acetonyl]- di-trans-hydro- bromide	Mestkippen Kalkoenen	- 12 weken	2 2	3 3	Toediening verboden vanaf tenminste 5 dagen vóór het slahten
E 765	Narasin	$C_{34}H_{72}O_{11}$ (monocarbonsuur- polyether, gepro- duceerd door Streptomyces aureofaciens)	Mestkippen	-	60	70	Toediening verboden vanaf tenminste 5 dagen vóór het slahten In de gebruiksaanwij- zing vermelden: "Gevaar voor paard- achtigen"
E 766	Salinomycine- natrium	$C_{32}H_{49}O_{11}Na$ (natriumzout van het monocarbon- zuurpolyether, ge- produceerd door Streptomyces albus)	Mestkippen	-	50	70	Toediening verboden vanaf tenminste 5 dagen vóór het slahten In de gebruiksaanwij- zing vermelden: "Gevaar voor paard- achtigen"

nr.	.Toevoegingemiddel .	Chemische formule/ groep	. Volledig diervoeder . voor:	. Uiterste leeftijd	Minimum gehalte	Maximum gehalte	. Andere bepalingen . o.q. voorwaarden
					in grammen per 1.000 kg volledig diervoeder herleid tot 12% vocht		
E 768	Nicarbazine	4,4-Dinitrocar- banilide-2-hy- droxy-4,6-dime- thylpyrimidine	Mestkippen	4 weken	100	125	Toediening verboden vanaf tenminste 9 dagen vóór het slahten

21 Maduramycine Mestkippen - 5 5 7 dagen
pauze paardachtigen.

nr.	.Toevoegingsmiddel	. Chemische formule/ groep	. Volledig diervoeder voor:	. Uiterste leeftijd	. Minimum gehalte	. Maximum gehalte	. Andere bepalingen o.q. voorwaarden
					in grammen per 1.000 kg volledig diervoeder herleid tot 12% vocht		
K.Groesibevorde- rende stoffen							
1	Nitrovine	1,5-di(5-nitro-2-furyl)-1,4-pentadiën-3-on-amidino-hydraxon-hydry-chloride	Biggen	10 weken	10	25	)
				-	20	30	)
			Hestvarkens	6 maanden	5	15	-)Voor alle
			Kalveren	6 maanden	20	40	-)voormeng-
					40	80	-)sels en
			Hestkippen	-	10	15	-)diervoeders
			Kalkoenen	26 weken	10	15	-)is de ver-
			Ander pluimvee m.u.v. eenden, ganzen, legghen- nen en duiven	16 weken	10	15	-)menging of
							-)de gelijk-
							-)tijdige toe-
							-)diening van
							-)een antibio-
							-)ticum ver-
							-)boden
							-)
							-)
							-)
							-)

nr.	.Toevoegingsmiddel	. Chemische formule/ groep	. Volledig diervoeder voor:	. Uiterste leeftijd	. Minimum gehalte	. Maximum gehalte	. Andere bepalingen o.q. voorwaarden
					in grammen per 1.000 kg voeder herleid tot 12% vocht		
E 850	Carbadox	Methyl-3-(2-chinoxalinylo-ethyleen)carba- zate H ¹ , H ⁴ -dioxide	Varkens	4 maanden	20	50	-Toediening verboden ten minste 4 weken voor het slachten. -De maximale toegestane hoeveelheid stof die vrijkomt bij de behan- deling, gemeten volgens de methode van Stauber Heubach ⁽¹⁾ =0,1 microgr. carbadox -Vermelding op het etiket van de toevoe- gingemiddelen, de voor- mengsels en de diervoe- ding van veiligheids- richtlijnen en waar- schuwingen om de gezond- heid van de gebruikers te beschermen en met name elke blootstelling aan het toevoegings- middel, in het bijzonder door contact of inad- eming te vermijden.
		Zuiverheids: 96%					
		Eigenschappen van de toegestane bereiding: - maximumgehalte carbadox: 10%					
		- stabiliteit: mi- nimum 24 maanden					
		- calciumpropio- naat: 0,1 tot 0,3%					
		- calciumsilicaat; 5%					
		- draagstof: soja- meel bevattende 75 sojaolie					

nr.	.Toevoegingsmiddel	. Chemische formule/ groep	. Volledig diervoeder voor:	. Uiterste leeftijd	Minimum Maximum gehalte gehalte		. Andere bepalingen o.q. voorwaarden
					in grammen per 1.000 kg voeder herleid tot 12% vocht		
E 651	Olaquinox	2- (N-2'-hydroxy- ethylcarbamoyl) 3- methyl-chinoxaline- N,N'-dioxide	Varken	4 maanden	15	50	)-Toediening)verboden ten-)minste 4 we-)ken voor het)slachten.)De maximale)toegestane)hoeveelheid)stof die vrij-)komt bij de)behandeling,)gemeten vol-)gens de metho-)de van Stauber)Heubach (1))=0,1 microgr.)Olaquinox)-Vermelding op)het etiket van)de toevoegings-)middelen, de)voormengsels)en de diervoed-)ding van vei-)lighheidsricht-)lijnen en)waarschuwingen)om de gezond-)heid van de)gebruikers te)beschermen en)met name elke)blootstelling)aan het toe-)voegingsmiddel,)in het bijzon-)der door oon-)taet of inad-)ming te vermij-)den.
				4 maanden	50	100	
Zuiverheids: 96%							
Eigenschappen van de toegestane bereiding:							
- maximumgehalte olaquinox: 10%							
- stabiliteit: Mi- nimum 24 maanden							
- calciumcarbonaat bevattende 1,5% polyethyleen- glycolglyceryl- ricinoleaat							

(1) Referentie: Fresenius Z Anal Chem (1984) 318 : 522-524 Springer Verlag 1984.