

Przeciwutleniacz etoksychina – wybrane aspekty bezpieczeństwa

Ewelina Patyra, Krzysztof Kwiatek

z Zakładu Higieny Pasz – Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach

Reakcje utleniania tłuszczów zachodzące w żywności, paszach i karmach dla zwierząt domowych i akwakultury są jedną z ważnych przyczyn pogarszania się ich jakości. Reakcje oksydacji lipidów są odpowiedzialne za zmianę smaku, zapachu, tekstury oraz konsystencji i zmniejszenie wartości odżywczej. Dlatego też stosowane są substancje mające za zadanie zabezpieczenie żywności, pasz i karm dla zwierząt przed pogarszaniem się ich jakości spowodowanej procesem oksydacji, głównie lipidów. Zastosowanie przeciwutleniaczy ma na celu wydłużenie okresu przechowywania żywności bez zmian sensorycznych oraz zwiększenie bezpieczeństwa konsumenta. Działanie antyoksydantów polega na reakcji z pierwotnymi produktami utleniania, głównie tłuszczami i tworzenia mało reaktywnych rodników, zapobiegając powstawaniu toksycznych produktów (1).

Istnieje wiele substancji o właściwościach przeciwutleniających, które wchodzi w skład naszej diety. Oprócz witamin, karotenoidów, pierwiastków śladowych oraz enzymów należą do nich także lignany, polifenole i fenole występujące w roślinach oraz kwasy organiczne, allicyna, resweratrol, epikatehiny, hesperydyna, kempferol czy kwercetyna. Wymienione naturalne przeciwutleniacze budzą mniej zastrzeżeń w badaniach toksykologicznych, lecz ich zastosowanie jest ograniczone ze względu na ich mniejszą skuteczność, profil smakowy czy wysoką cenę. Dlatego też w produkcji żywności, pasz oraz karm dla zwierząt stosowanych jest szereg przeciwutleniaczy pochodzenia syntetycznego, m.in. galusan oktylu, winian sodowo-potasowy, butylowany hydroksyanizol (BHA) czy butylowany hydroksytoluen (BHT; 1). Jednak niektóre działanie syntetycznych przeciwutleniaczy nie zawsze jest korzystne dla naszego zdrowia. Przeciwutleniacze takie jak BHA czy BHT są szeroko stosowane od wielu lat w celu zachowania określonych cech organoleptycznych żywności, pasz i karm, a także w celu poprawy stabilności środków farmaceutycznych i kosmetyków. Istnieje wiele kontrowersji dotyczących stosowania tych dwóch przeciwutleniaczy w żywności. Niektóre badania eksperymentalne wykazały, że zarówno BHT, jak i BHA mają działanie mogące prowadzić do rozwoju nowotworów (2, 3). Z drugiej strony pojawiły się doniesienia o przeciwnowotworowym działaniu tych przeciwutleniaczy, o ile są stosowane w niskich stężeniach (4). Trzeci syntetyczny związek przeciwutleniający to etoksychina (ang. Ethoxyquin – EQ), który jest jednym z najbardziej znanych przeciwutleniaczy ponieważ stanowi bardzo skuteczną ochronę przed peroksydacją lipidów oraz stabilizuje

Ethoxyquin antioxidant – selected safety aspects

Patyra E., Kwiatek K., Department of Hygiene of Animal Feedingstuffs, National Veterinary Research Institute in Pulawy

Ethoxyquin (EQ), is a quinolone which was commonly used as an antioxidant additive and a fungicide. EQ is the most effective antioxidant additive for protecting fishmeal during transport and storage, as well as food for companion animals. However, this compound has raised reasonable doubts regarding the safety of its use. Ethoxyquin was authorised in the EU as a feed additive for all animal species and categories until 2017, for its antioxidant properties. EFSA has issued two negative opinions due to insufficient data on the safety of EQ and its transformation products and to para-phenetidine, used for the synthesis of EQ. In June 2017, the European Commission suspended the authorisation of EQ as a feed additive for all animal species, (Regulation (EU) 2017/962). This article presents the history of the use of EQ, its impact on animals health and the reasons for suspending its use as a feed additive in the European Union.

Keywords: ethoxyquin, antioxidants, animal health, EU regulations.

witaminy rozpuszczalne w tłuszczach, takie jak: A i E (1). Etoksychina znalazła zastosowanie jako przeciwutleniacz w „mokrych” karmach dla zwierząt domowych, karmach dla ryb hodowlanych i paszach dla drobiu, a także w mączce rybnej (1). Jej niewątpliwą zaletą jest wysoka zdolność antyoksydacyjna i niskie koszty produkcji. Etoksychina jest stosowana pojedynczo lub w połączeniu z przeciwutleniaczami syntetycznymi takimi jak BHA i/lub BHT, ale ze względu na ich cenę ma największe znaczenie wśród stosowanych antyoksydantów (1, 5).

Etoksychina po raz pierwszy została zsyntetyzowana w 1921 r. przez Knoevenagela. Syntezę związku oparto na kondensacji aniliny z acetonem (6). W latach 50. XX wieku firma Monsanto wprowadziła na rynek etoksychinę zsyntetyzowaną z acetonu i para-fenytydyny jako środek ochrony roślin posiadający właściwości owadobójcze, grzybobójcze, chwastobójcze, a także właściwości regulatora wzrostu roślin. Ponadto związek ten wykorzystywany jest jako stabilizator w produkcji gum, ponieważ zapobiega pękaniu kauczuku w wyniku utleniania izoprenu. Etoksychina jest związkiem stabilnym, palnym, polimeryzuje po podgrzaniu, ekspozycji na światło i powietrze (7). Nie jest substancją stuprocentowo czystą, w skład produktu finalnego wchodzi > 91% EQ, nie więcej niż 8% polimerów EQ, ≤ 3% para-fenytydyny używanej do syntezy etoksychiny oraz ok. 0,02% acetonu (8). Etoksychina znana jest również pod innymi nazwami handlowymi, jako Santoquin

(przeciwutleniacz do pasz), Santoflex (stabilizator i modyfikator polimerów stosowany w produkcji gum i opon) i Chinol. Czysta etoksychina jest jasno-żółtą cieczą, ale zmienia kolor na brązowy, jeśli jest narażona na działanie światła i powietrza. Zapach EQ opisywany jest jako podobny do merkaptanu (9).

Pierwsza wzmianka o zastosowaniu etoksychiny w paszy pochodzi z USA z roku 1957, kiedy Kyte (10) zastosował ją w mączce śledziowej w ilości 100 i 800 mg/kg w celu zapobiegania samozapłonowi. Od tego czasu etoksychinę zaczęto stosować jako przeciwutleniacz chroniący wielonienasycone kwasy tłuszczowe i lipidy obecne w mączce rybnej, a następnie w karmach dla zwierząt towarzyszących. Jednak po wprowadzeniu etoksychiny jako dodatku do pasz w USA naukowcy dość szybko zaczęli mieć wątpliwości co do bezpieczeństwa tego dodatku zarówno dla zdrowia zwierząt, jak i ludzi spożywających żywność pochodzenia zwierzęcego (11, 12, 13). Ze względu na szerokie stosowanie etoksychiny została wytypowana przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) do badań nad rakotwórczością (14). Testy przeprowadziła firma Monsanto, producent etoksychiny. W roku 1977 FDA zażądała obniżenia maksymalnego jej poziomu w pełnoporcjowych karmach dla psów z dozwolonych 150 ppm (0,015%) do 75 ppm (0,0075%). W tym samym czasie Pet Food Institute rozpoczął nowe badania w celu ustalenia, czy nawet niższy poziom EQ od 30 do 60 ppm zapewnia ochronę antyoksydacyjną karmy dla psów (15).

Jednak głównym zastosowaniem etoksychiny było i jest stabilizowanie mączki rybnej na czas składowania i transportu morskiego. Według Międzynarodowej Organizacji Morskiej mączka rybna musi być stabilizowana, aby zapobiec samozapłonowi podczas przechowywania i transportu ze względu na dużą ilość zawartych w niej tłuszczów. Dlatego też mączkę zabezpiecza się zarówno przed samozapłonem, jak i utlenianiem lipidów poprzez dodanie od 400 do 1000 mg kg⁻¹ etoksychiny lub od 1000 do 4000 mg kg⁻¹ butylovanego hydroksytoluenu (BHT). Dodanie przeciwutleniacza do mączki rybnej powinno nastąpić nie wcześniej niż 12 miesięcy przed wysyłką, a stężenie przeciwutleniaczy w mączce rybnej musi wynosić co najmniej 100 mg kg⁻¹ w momencie wysyłki, aby zapobiec samozapłonowi. Ze względu na to, że etoksychina znacznie skuteczniej stabilizuje mączkę rybną niż BHT, jest najczęściej stosowanym syntetycznym przeciwutleniaczem, w związku z czym większość pasz dla ryb na bazie mączki rybnej zawiera etoksychinę (16, 17).

W Unii Europejskiej etoksychina jako dodatek paszowy dla zwierząt została dopuszczona do użycia w 1998 r. rozporządzeniem Komisji (WE) 2316/98 z dnia 26 października 1998 r. dotyczącym zezwolenia na nowe dodatki i zmieniające warunki zezwolenia na stosowanie niektórych dodatków dopuszczonych do stosowania w paszach. Zgodnie z rozporządzeniem etoksychina może być stosowana dla wszystkich gatunków zwierząt z wyjątkiem psów w maksymalnej zawartości 150 mg/kg pojedynczo lub łącznie z BHA i BHT oraz w karmach

dla psów również w maksymalnej dawce wynoszącej 150 mg/kg pojedynczo lub łącznie z BHA i BHT pod warunkiem, że łączne stężenie mieszaniny nie przekraczało 150 mg/kg paszy pełnoporcjowej (18).

Jednak stosowanie syntetycznych przeciwutleniaczy, zarówno BHA, BHT, jaki i – w głównej mierze – etoksychiny, budziło szereg wątpliwości co do ich bezpieczeństwa zarówno dla zwierząt towarzyszących, jak i konsumentów ryb i żywności zwierzęcego pochodzenia. Dlatego też bezpieczeństwo stosowania syntetycznych przeciwutleniaczy zostało poddane ocenie przez Wspólny Komitet Ekspertów FAO/WHO ds. Dodatków do Żywności (JECFA), dawny Komitet Naukowy ds. Żywności Komisji Europejskiej (SCF) oraz Komitet Ekspertów FAO/WHO w sprawie Pozostałości Pestycydów (JMPPR), ponieważ etoksychina jest również stosowana jako pestycyd. Na podstawie otrzymanych wyników badań toksyczności reprodukcyjnej w wielopokoleniowym badaniu na psach w 1998 r. ADI dla etoksychiny zostało wyznaczone na 0,005 mg/kg⁻¹ (19, 20). Zastosowanie etoksychiny jako dodatku do żywności przeznaczonej dla ludzi jest zabronione, wyjątek stanowią przyprawy takie jak sproszkowana papryka i chili, do których etoksychina jest dodawana w celu zachowania koloru. Etoksychina stosowana jest również jako środek zapobiegający oparzeniom gruszek i jabłek (hamowanie rozwoju „brązowych plam”). Jednak ze względu na to, że etoksychinę można było stosować jako dodatek paszowy o działaniu przeciwutleniającym, jego pozostałość mogła być obecna w innych produktach przeznaczonych do spożycia przez ludzi, takich jak ryby, przetwory rybne, oleje, tłuszcze i tkanki jadalne zwierząt rzeźnych (1). Jednak informacje na temat stężeń syntetycznych przeciwutleniaczy w żywności pochodzenia zwierzęcego są ograniczone. Poziomy etoksychiny, dimeru ethoxyquin (EQDM) i BHT zaczęto monitorować od 2005 r. u ryb hodowlanych w ramach programu nadzoru Norweskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (21).

Stwierdzono, że etoksychina jest szybko wchłaniana z przewodu pokarmowego zwierząt laboratoryjnych, takich jak szczury i myszy. Maksymalne stężenie etoksychiny we krwi obserwuje się w ciągu godziny po podaniu, a jej rozkład w organizmie zwierzęcia jest podobny przy podawaniu doustnym i dożylnym. Nieznaczne ilości macierzystej etoksychiny wykryto w wątrobie, nerkach, tkance tłuszczowej i mięśniach ryb (22, 23, 24, 25, 26). Etoksychina wydalana jest głównie w postaci metabolitów z moczem. Dla przykładu, w organizmie łososia zidentyfikowano łącznie 47 różnych produktów przemiany etoksychiny (27). Tak więc etoksychina może przekształcić się w wiele produktów transformacji, wśród których wyróżnia się: dimer etoksychiny (EQDM), dimer N-N-etoksychiny, iminę etoksychinonu (EQI), N-tlenek EQI, deetylowany EQ (DEQ), dihydroetoksychinę i wiele innych. Inną substancją chemiczną budzącą obawy związaną z narażeniem na etoksychinę jest p-fenetydyna, produkt będący prekursorem syntezy etoksychiny. Związek ten podejrzewa się o działanie mutagenne i rakotwórcze,

jednak bez szczegółowych danych na temat narażenia ludzi na przyjmowanie p-fenetydyny nie można ocenić rzeczywistego narażenia na nią (28). Badania aktywności prooksydacyjnej etoksychiny i związanej z nią toksyczności prowadzono zarówno w badaniach *in vivo*, jak i *in vitro*. Najbardziej podatne na szkodliwe działanie etoksychiny są psy. Właściciele psów i lekarze weterynarii zgłaszali objawy niepożądane związane z reakcjami alergicznymi, zaburzeniami rozrodu, czynności wątroby, nerek i tarczycy oraz powiązali ten dodatek z możliwym działaniem teratogennym i rakotwórczym (29). Badania przeprowadzone na psach i zwierzętach laboratoryjnych wykazały, że etoksychina wykazuje nieznaczną toksyczność, z wyjątkiem przypadków podawania pozajelitowego (1).

Wyznaczone eksperymentalne wartości LD_{50} dla EQ wynoszą 1700 mg kg^{-1} masy ciała (m.c.) dla szczurów, którym EQ został podany dożołądkowo, 2000 mg kg^{-1} masy ciała po podaniu podskórnym (24 godz.), 900 mg kg^{-1} m.c. w przypadku etoksychiny podanej dootrzewnowo myszom i 180 mg kg^{-1} m.c. u mysz po podaniu dożylnym (30). Pomimo różnic gatunkowych u większości zwierząt, którym eksperymentalnie podawano etoksychinę w stężeniach wyższych niż dozwolone w paszach, pojawiły się te same charakterystyczne objawy i zmiany patologiczne, takie jak utrata masy ciała oraz uszkodzenie wątroby i nerek, jak również zmiany w przewodzie pokarmowym. Ostatecznie na podstawie doświadczeń ustalono, że stężenie 100 ppm (co odpowiada $2,5 \text{ mg kg}^{-1}$ masy ciała na dzień) można uznać za poziom powodujący minimalny efekt w przypadku wystąpienia objawów toksyczności klinicznej i negatywnego wpływu na wątrobę u psów, które są gatunkiem zwierząt najbardziej wrażliwych na szkodliwe działanie EQ. W przypadku danych dotyczących oceny bezpieczeństwa etoksychiny dla konsumentów spożywających żywność pochodzenia zwierzęcego zgromadzone dane są niewystarczające, aby ocenić jej bezpieczeństwo (1).

Dlatego też EFSA dokonała przeglądu dowodów naukowych dotyczących ryzyka związanego z etoksychiną dla konsumentów, zwierząt gospodarskich i środowiska przedstawionych przez wnioskodawcę w latach 2010–2015 i opublikowała opinię naukową w sprawie bezpieczeństwa etoksychiny w listopadzie 2015 r. W tej opinii EFSA stwierdziła, że etoksychina sama w sobie jest bezpieczna przy ustalonych dawkach i warunkach stosowania. Nie jest ani genotoksyczna, ani rakotwórcza, dlatego też etoksychina jako czysta substancja nie wykazuje działania toksykologicznego. Jednak ze względu na brak wystarczających danych EFSA nie mogła wyciągnąć wniosków na temat bezpieczeństwa dwóch innych substancji obecnych w tym przeciwutleniaczu – etoksychinochinoiminy (produkt transformacji EQ) i p-fenetydyny, substancji, która jest substratem do syntezy etoksychiny. W następstwie opublikowania niejednoznacznej opinii EFSA, w 2015 r., Komisja Europejska i państwa członkowskie zgodziły się zawiesić stosowanie etoksychiny w paszy, co nastąpiło w czerwcu 2017 r. Ustalono

krótkie okresy przejściowe dla zastosowań innych niż istotne i dłuższe okresy przejściowe dla zastosowań szczególnych, wymagających czasu na znalezienie, przetestowanie i zatwierdzenie alternatywnych składników, a mianowicie dla mączek rybnych, które mogły zawierać dodatek etoksychiny do 31 grudnia 2019 r. (31).

W wyniku tej decyzji wnioskodawca przeprowadził dodatkowe badania i przekazał dokumenty z uzupełnionymi danymi do EFSA i Komisji Europejskiej (w marcu 2016, grudniu 2017, marcu 2018, lipcu 2018, lutym 2019, grudniu 2020, czerwcu 2021), które miały umożliwić EFSA dokończenie oceny bezpieczeństwa etoksychiny dla zwierząt, konsumentów i żywności pochodzenia zwierzęcego oraz środowiska. Ponadto wnioskodawca zaproponował nową, wysoce oczyszczoną etoksychinę, aby rozwiązać kwestię potencjalnego ryzyka związaną z obecnością p-fenetydyny, której ilość w następstwie zmiany procesu syntezy etoksychiny, zmniejszono z 15 000 do $<2,5 \text{ mg/kg}$. Po dokładnej ocenie dostępnych danych naukowych dotyczących etoksychiny EFSA opublikowała w marcu 2022 r. drugą opinię naukową. W tej opinii przyznała, że dostarczone dane wyjaśniły wiele obaw i luk, które zostały wskazane w opinii wydanej w 2015 r., jednakże obecność zanieczyszczenia p-fenetydyną w stężeniach $<2,5 \text{ mg/kg}$ dodatku doprowadziła do niejednoznacznych wyników w ocenie bezpieczeństwa dodatku na dowolnym poziomie stosowania dla zwierząt długowiecznych i reprodukcyjnych oraz w odniesieniu do bezpieczeństwa dla konsumenta. Ponadto zidentyfikowano luki w danych dotyczących bezpieczeństwa dodatku zarówno dla ekosystemów wodnych, jak i lądowych.

W ponownej ocenie EFSA nadal nie była w stanie wyciągnąć wniosków na temat bezpieczeństwa etoksychiny dla niektórych grup zwierząt, konsumentów i środowiska, przez co etoksychina nie została przywrócona do ponownego stosowania jako przeciwutleniacz w paszach dla ryb, mączkach rybnych i „mokrych” karmach dla zwierząt towarzyszących. Jak wspomniano, ze względu na brak wystarczających danych pozwalających na ocenę bezpieczeństwa głównie p-fenetydyny oraz produktów biotransformacji etoksychiny i ponownie wydała negatywną opinię. Wnioskodawcy starający się o przywrócenie do stosowania tego dodatku skupili się na badaniach związanych z bezpieczeństwem p-fenetydyny, ale obecnie dostępne wyniki badań są niejednoznaczne i związek ten podejrzewany jest o wykazywanie działania mutagennego i rakotwórczego (8).

W przypadku wprowadzenia stałego zakazu stosowania etoksychiny w UE wpływ takiej decyzji może być poważny, ponieważ istnieje tylko kilka przeciwutleniaczy, które zapewniają odpowiednią ochronę antyoksydacyjną dla mączek rybnych, porównywalną do etoksychiny. Organizacja ds. Składników Morskich (Marine Ingredients Organisation, IFFO) współpracuje z producentami przeciwutleniaczy, by zidentyfikować substancje alternatywne w celu skutecznej stabilizacji mączki rybnej. Niektóre z tych substancji nie są dopuszczone na mocy

prawodawstwa UE dotyczącego dodatków paszowych, przez co może minąć sporo czasu, zanim możliwe będzie ich wprowadzenie na rynek i wykorzystanie komercyjne w UE. Dostęp do mączki rybnej i oleju rybnego z krajów trzecich może być również utrudniony, jeśli UE będzie jedynym regionem na świecie, w którym etoksychina nie jest dozwolona. Chociaż europejscy producenci pasz zmniejszyli udział mączki rybnej i oleju rybnego w paszy dla ryb, nadal potrzebują dostępu do tego surowca z rynku światowego, aby zaspokoić europejski popyt. Chociaż popyt jest wysoki, może okazać się niewystarczający, aby dostawcy z krajów trzecich rozważyli zastosowanie innego przeciwutleniacza niż etoksychina. Konsekwencją takich działań mogą być ograniczenia nałożone na produkty akwakultury i tym samym cały sektor akwakultury pochodzący z UE, przy jednoczesnym imporcie ryb hodowlanych i krewetek karmionych paszą zawierającą etoksychinę z krajów trzecich (32).

Piśmiennictwo

- Błaszczak A., Augustyniak A., Skolimowski J.: Ethoxyquin: An Antioxidant Used in Animal Feed, *Intern. J. Food. Sci.* 2013, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/585931>
- Kahl R.: Synthetic antioxidants: biochemical actions and interference with radiation, toxic compounds, chemical mutagens and chemical carcinogens, *Toxicology*. 1984, **33**, 3–4, 185–228.
- Williams G. M., Iatropoulos M. J., Whysner J.: Safety assessment of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene as antioxidant food additives, *Food Chem. Toxicol.* 1999, **37**, 9–10, 1027–1038.
- Botterweck A. A. M., Verhagen H., Goldbohm R. A., Kleinjans J., van den Brandt P. A.: Intake of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene and stomach cancer risk: results from analyses in the Netherlands cohort study. *Food Chem. Toxicol.* 2000, **38**, 7, 599–60.
- Trushenski J.T., Lochmann R.T.: Potential, Implications and Solutions Regarding the Use of Rendered Animal Fats in Aquafeeds, *Am. J. Animal Vet. Sci.* 2009, **4(4)**, 108–128.
- Dorey G., Lockhart B., Lestage P., Casara P.: New quinolinic derivatives as centrally active antioxidants, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, **10(9)**, 935–939.
- Skolimowska U., Skolimowski J., Wędzisz A.: Badanie właściwości przeciwutleniających dimeru 1,8-ethoxyquinu, *Bromat. Chem. Toksykol.* 2011, **44(2)**, 188–193.
- Bampidis A., Azimonti G., de Lourdes Bastos M., Christensen H., Dusemund B., Fasmon Durjava M., Kouba M., Lopez-Alonso M., Lopez Puente S., Marcon F., Mayo B., Pechova A., Petkova M., Ramos F., Sanz Y., Villa R.E., Woutersen R., Finizio A., Teodorovic I., Aquilina G., Bories G., Gropp J., Nebbia C., Tarres-Call J., Innocenti M.: Safety and efficacy of a feed additive consisting of ethoxyquin (6-ethoxy-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylquinoline) for all animal species (FEFANA asbl), *EFSA J.* 2022, **20(3)**, 7166, Doi: 10.2903/j.efs.2022.7166.
- de Koning A. J.: The antioxidant ethoxyquin and its analogues: a review, *Inter. J. Food Prop.* 2002, **5(2)**, 451–461.
- Kyte R.M.: Bulk Handling of Alaska Herring Meal, *Commercial Fisheries Review*. 1957, **19**, 9–14.
- Dzanic D. A.: Safety of ethoxyquin in dog foods. *J. Nutri.* 1991, **121(11)**, 163–164.
- Alanko K., Jolanki R., Estlander T., Kanerva L.: Occupational 'multivitamin allergy' caused by the antioxidant ethoxyquin. *Contact Dermatitis*, 1998, **39(5)**, 263–264.
- Rodríguez-Trabado A., Miró J., Balagué I., Guspi R.: Hypersensitivity to the antioxidant ethoxyquin. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, 2007, **98(8)**, 580.
- Little A. D.: Ethoxyquin, national toxicology program, executive summary of safety and toxicity information. Chemical Committee Draft Report, Ethoxyquin CAS 91-53-2, 1990, http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/chem_background/exsumpdf/ethoxyquin_508.pdf
- U.S Food and Drug Administration, Animal and Veterinary, "FDA requests that ethoxyquin levels be reduced in dog foods" 1997, <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/NewsEvents/CVMUpdates/ucm127828.html>
- IMO (International Maritime Organisation), International Maritime Dangerous Goods Code. 2014, IMO Publishing, London, United Kingdom.
- UN (United Nations). Recommendations on the Transport of Dangerous Goods, Model regulations, 2014, I, 18th revised edition, United Nations Publications.
- Rozporządzenie Komisji (WE) nr 2316/98 z dnia 26 października 1998 r. dotyczące zezwolenia na nowe dodatki i zmieniające warunki zezwolenia na stosowanie niektórych dodatków już dopuszczonych do stosowania w paszach.
- Drewhurst I.: Ethoxyquin. *JMPR Evaluations*, 1998, <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v098pr09.htm>
- Gupta P. K., Boobis A.: Ethoxyquin (Addendum), 2005, <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2005pr-10.pdf>
- Ørnsrud R., Silva M., Berntssen M., Lundebye A.K., Storesund J., Lie K.K., Waagbo R., Sele W.: (HI) Program for overvåking av fiskefôr Årsrapport for prøver innsamlet i 2019, ISSN:1893-4536.
- Frohock A.H.: Residues of ethoxyquin in poultry tissues and eggs, *J. Sci. Food Agri.* 1982, **33(12)**, 1269–1274.
- Burka L.T., Sanders J.M., Matthews H.B.: Comparative metabolism and disposition of ethoxyquin in rat and mouse. II. Metabolism, *Xenobiotica*. 1996, **26(6)**, 597–611.
- He P., Ackman R.G.: Residues of ethoxyquin and ethoxyquin dimer in ocean-farmed salmonids determined by high-pressure liquid chromatography, *J. Food Sci.* 2000, **65(8)**, 1312–1314.
- Bohne V.J.B., Lundebye A.K., Hamre K.: Accumulation and depuration of the synthetic antioxidant ethoxyquin in the muscle of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.), *Food Chem. Toxicol.* 2008, **46(5)**, 1834–1843.
- Lundebye A.K., Hove H., Måge A., Bohne V.J.B., Hamre K.: Levels of synthetic antioxidants (ethoxyquin, butylated hydroxytoluene and butylated hydroxyanisole) in fish feed and commercially farmed fish, *Food Additiv. Contam. A.* 2010, **27(12)**, 1652–1657.
- Merel S., Regueiro J., Berntssen M.H.G., Hannisdal R., Ørnsrud R., Negreira N.: Identification of ethoxyquin and its transformation products in salmon after controlled dietary exposure via fish feed, *Food Chem.* 2019, **289**, 259–268.
- Sanchez Costa L., Pujol Boira J., Aragó Iglesias M., Rodríguez Martínez P., Medina Sala M.: Analysis of ethoxyquin residues in animal feed using QuEChERS and gas chromatography tandem mass spectrometry and its results from Catalanian production 2018–2019, *Anal. Methods*, 2020, **12**, 4080, DOI: 10.1039/d0ay01119c.
- Dzanic D.A.: Safety of ethoxyquin in dog foods, *J. Nutrition*, 1991, **121(11)**, 163–164.
- Drewhurst I.: Ethoxyquin, *JMPR Evaluations*. 1998, <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v098pr09.htm>
- Safety and efficacy of ethoxyquin (6-ethoxy-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylquinoline) for all animal species. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP), *EFSA J.*, 2015, **13(11)**, 4272, DOI:10.2903/j.efs.2015.4272.
- Ethoxyquin (EQ). Frequently Asked Questions (FAQs), 2022, https://fefac.eu/wp-content/uploads/2022/03/22_DOC_27.pdf

Dr hab. inż. Ewelina Patyra,
e-mail: ewelina.patyra@piwet.pulawy.pl