



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5620/86

(51) Int.Cl.5

A 23 K 1/16

(22) Indleveringsdag: 24 nov 1986

A 61 K 31/13

(41) Alm. tilgængelig: 28 maj 1987

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 06 sep 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 27 nov 1985 US 802541

(73) Patenthaver: ELI *LILLY AND COMPANY; Lilly Corporate Center; Indianapolis; Indiana 46285, US

(72) Opfinder: David Bennett *Anderson; US, Edward Lee *Veenhuizen; US

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

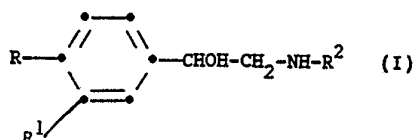
(54) Fremgangsmåde til forøgelse af fedtindholdet i colostrum eller mælk hos mælkegivende søer

(56) Fremdragne publikationer

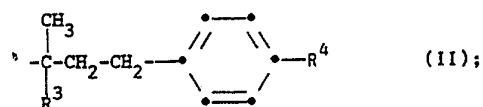
(57) Sammendrag:

5620 - 86

Fedtindholdet i diegivende søers mælk kan forøges ved omkring tidspunktet for faringen at indgive soen en phenethanolamin med formlen



hvor R er hydrogen, hydroxy, methoxy eller amino;
R¹ er hydrogen eller cyano, og
R² er C₂-C₄-alkyl eller en gruppe med formlen



hvor R³ er hydrogen eller methyl, og
R⁴ er hydrogen, hydroxy, fluor, nitro eller carbamoyl, eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf.
På denne måde kan man forøge den energimængde, der er til rådighed for pattedyrene, hvorved deres overlevelsesmuligheder forbedres.

Spæde grise fødes i en særligt svag og forsvarsløs tilstand. Deres skind og hår er tyndt og skrøbeligt i sammenligning med unger af andre husdyr, og deres reserver af oplagrede næringsstoffer er meget lave. I særdeleshed
5 er fedtreserverne hos smågrise meget beskedne.

Smågrise forbruger således deres glycogenreserver meget hurtigt efter fødslen. Hvis en individuel gris dier langsomt eller får en for lille andel af colostrum og mælk,
10 vil den meget hurtigt komme i en desperat tilstand. Det observerede resultat er, at kun omkring 75% af smågrisene overlever længe nok til at blive voksne.

Det har vist sig, at smågrisenenes overlevelsesgrad kan
15 forøges mærkbart ved hjælp af midler, som forøger fedtindholdet i soens colostrum og mælk. For eksempel har Moser og Lewis rapporteret i Feedstuffs, March 3, 1980, at en tilsætning af fedtstoffer til mælkegivende søers foder bevirkede en forøgelse af fedtindholdet i søernes
20 colostrum og mælk, hvorved overlevelsesgraden af smågrisene steg med omkring 2,6% sammenlignet med kontroldyr, der modtog normalt foder.

Det er imidlertid temmelig vanskeligt at sætte fedtstoffer til dyrefoder. Den fysiske sammenblanding, som er involveret i en sådan tilsætning, er betydeligt mere vanskelig end den simple sammenblanding af korn og vegetabilske produkter, som optræder i forbindelse med sædvanlige foderstoffer, og det resulterende fedtholdige foderstof er vanskeligt at afmåle, transportere og opbevare.
25 De mængder af fedtstoffer, som er nødvendige for at fremkalde den ønskede virkning, bidrager også i væsentlig grad til svinefoderets fremstillingsomkostninger. Indtil nu har man ikke kendt nogen fysiologisk vej til at forøge
30 fedtindholdet i colostrum og mælk hos mælkegivende søer.

Med den foreliggende opfindelse tilvejebringes en frem-

gangsmåde til at forøge fedtkoncentrationen i colostrum og mælk hos mælkegivende søer, ved hvilken fremgangsmåde man indgiver søerne en forbindelse udvalgt fra en lille gruppe af phenethanolaminer. Phenethanolaminerne udgør en
5 meget stor og kompliceret gruppe af farmaceutiske midler, som er anvendelige inden for såvel human som veterinær medicin. De forskellige medlemmer af den brede klasse af phenethanolaminer har mange forskelligartede virkninger, og de kan derfor anvendes til en række forskellige farma-
10 kologiske formål.

Eksempelvis anføres det i den publicerede EP patentansøgning nr. 0 117 647, at en gruppe af phenethanolaminer, som omfatter visse af de ifølge opfindelsen anvendte for-
15 bindelser, med gode resultater kan indgives til dyr med henblik på at forbedre foderudnyttelsen og kvaliteten af det slagtede dyr. Patentskriftet nævner grise som foretrukne dyr og anfører endvidere, at en anvendelse af de i skriftet omhandlede forbindelser bevirker, at det behandlede dyr bliver magert i sammenligning med ikke-behandlede dyr. I US patentskrifterne nr. 4 407 819 og nr. 4 432 995 anføres det, at andre af de ifølge opfindelsen anvendte forbindelser forøger aflejringer af magert kød og forøger forholdet imellem magert kød og fedt såvel som
20 foderudnyttelseseffektiviteten og væksthastigheden hos dyr, herunder svin.

Det er blevet fastslået, at den eneste lipid-fraktion i blodet, som optages i en signifikant og vedvarende mængde
30 i soens brystkirtel, er triglycerid-fraktionen; se Lactation, redigeret af Larsen og Smith, Vol. II, side 26 (Academic Press, 1974).

Det er tidligere blevet vist, at visse phenethanolaminer frigør fedtdepoter i legemet i form af frie fedtsyrer.
35 For eksempel nævnes det på side 31 i den ovennævnte publicerede EP patentansøgning, at de deri omhandlede for-

bindelser ved indgivelse til normale svin bevirkede en forøgelse af koncentrationen af ikke-esterificerede fedtsyrer i blodet i sammenligning med ikke-behandlede kontroldyr.

5

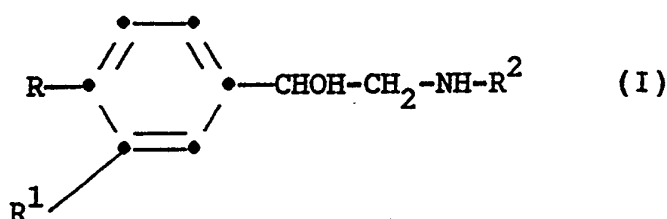
En anden klasse af phenethanolaminer, som er specificeret særdeles nøjagtigt på basis af deres stereokemi, er beskrevet i US patentskrift nr. 4 391 826. Disse forbindelser hævdes at være nyttige som fedmemodvirkende midler. Øverst i spalte 13 i det nævnte US patentskrift eftervises det, at en indgivelse af typiske forbindelser til rotter bevirker en betydelig forøgelse af koncentrationen af frie fedtsyrer i dyrenes blod.

10

15

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til at forøge fedtindholdet i colostrum eller mælk hos mælkegivende søer, og fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man på et tidspunkt fra ca. 3 dage før til ca. 10 dage efter faringen indgiver soen en mælkefedt-forøgende mængde af en forbindelse med den almene formel

20



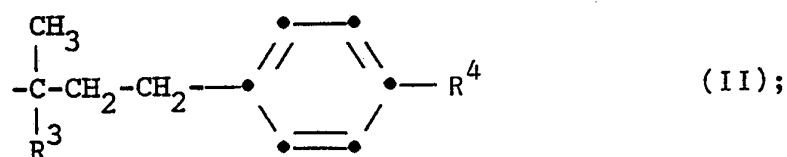
25

hvor R er hydrogen, hydroxy, methoxy eller amino;

R^1 er hydrogen eller cyano, og

30

R^2 er C_2 - C_4 -alkyl eller en gruppe med formlen



35

hvor R^3 er hydrogen eller methyl, og

R^4 er hydrogen, hydroxy, fluor, nitro eller carbamoyl;

forudsat at:

5

R og R^4 ikke begge er hydrogen;

R^4 ikke er hydroxy, når R er hydrogen;

R er hydrogen eller amino, når R^1 er cyano;

R er hydrogen, hydroxy eller methoxy, når R^1 er hydrogen; og

10

R^2 kun kan være C_2-C_4 -alkyl, når R^1 er cyano,

eller et fysiologisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

15

I nærværende beskrivelse er alle angivelser af procenter, mængdeforhold og lignende udtrykt i vægtdele.

20

Forbindelserne, der anvendes ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er velkendte inden for såvel den organiske kemi som inden for animalsk husdyrbrug. Syntesen af visse af forbindelserne er beskrevet i EP offentliggørelses-skrift nr. 0 117 647. En tilsvarende forklaring findes i US patentskrift nr. 4 734 437. Andre forbindelser er beskrevet i US patentskrifterne nr. 4 407 819 og nr.

25

4 432 995.

30

Man foretrækker at indgive bestemte klasser af forbindelserne beskrevet ovenfor. Hver af de nedenfor beskrevne begrænsninger angiver en specifik klasse af foretrukne forbindelser. Det skal forstås, at de følgende begrænsninger kan kombineres indbyrdes til frembringelse af andre klasser af foretrukne forbindelser.

35

a) R er hydrogen eller hydroxy;

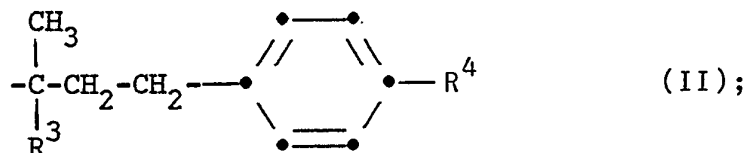
b) R er hydroxy;

c) R er amino;

d) R^1 er hydrogen;

- e) R^1 er cyano;
 f) R^2 er C_2-C_4 -alkyl;
 g) R^2 er en gruppe med formlen

5



10

hvor R^3 og R^4 har de ovenfor angivne betydninger;

- h) R^2 er sekundær eller tertiær;
 i) R^4 er hydroxy, fluor, nitro eller carbamoyl;
 j) R^4 er hydroxy, eller carbamoyl.

15

De mest foretrukne individuelle forbindelser til anvendelse ifølge opfindelsen er følgende:

- 1-(4-hydroxyphenyl)-2-[3-(4-hydroxyphenyl)-1-methylpropylamino]ethanol,
 2-[3-(4-aminocarbonylphenyl)-1-methyl-propylamino]-1-phenylethanol,
 2-[1-methyl-3-(4-nitrophenyl)propylamino]-1-phenylethanol,
 1-(4-amino-3-cyanophenyl)-2-isopropylaminoethanol og
 1-(4-amino-3-cyanophenyl)-2-ethylaminoethanol.

25

- Andre typiske forbindelser til anvendelse ifølge opfindelsen er følgende:

30

- 2-(1,1-dimethyl-3-phenylpropylamino)-1-(4-hydroxyphenyl)ethanol,
 2-[3-(4-fluorphenyl)-1-methylpropylamino]-1-phenylethanol,
 2-[1,1-dimethyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamino]-1-(4-hydroxyphenyl)ethanol,

35

2-[1,1-dimethyl-3-(4-nitrophenyl)propylamino]-1-(4-hydroxyphenyl)ethanol,
2-[1,1-dimethyl-3-(4-hydroxyphenyl)propylamino]-1-(4-methoxyphenyl)ethanol,
5 2-[1,1-dimethyl-3-(4-fluorophenyl)propylamino]-1-phenylethanol,
2-tert-butylamino-1-(4-amino-3-cyanophenyl)ethanol,
2-sec.-butylamino-1-(4-amino-3-cyanophenyl)ethanol og
1-(3-cyanophenyl)-2-isopropylaminoethanol.

10

Forbindelserne til anvendelse ifølge opfindelsen kan med fordel anvendes i form af salte, og det skal forstås, at alle de ovenfor anførte, specifikt navngivne forbindelser også kan være i form af fysiologisk acceptable salte. Det foretrækkes især, at forbindelserne anvendes i form af hydrohalogenidsalte, navnlig i form af hydrochlorider. Det er imidlertid muligt at anvende et hvilket som helst ønsket fysiologisk acceptabelt salt. For eksempel kan man efter ønske anvende sådanne typiske salte som sulfater, 15 acetater, formiater, toluensulfonater, methansulfonater, lactater, citrater, naphthalensulfonater, phosphater, succinater og lignende.

20

Forbindelserne, som anvendes ifølge opfindelsen, har et eller to asymmetriske centre. Stereokemien af de omhandlede forbindelser er ikke angivet ovenfor, idet man foretrækker at anvende forbindelserne i form af de racemiske blandinger, som indeholder alle de mulige stereoisomere. Det skal imidlertid bemærkes, at det undertiden kan være en fordel at separere isomerene, således at man kun identificerer og anvender den isomer eller de isomere, som giver den største virkning. En sådan separation og identifikation er en nærliggende procedure inden for den organiske kemi, og anvendelsen af separerede aktive isomere 30 skal opfattes som værende en udførelsesform indenfor rammerne af den foreliggende opfindelse.

35

Virkningen af de omhandlede forbindelser fremgår af den følgende forsøgsrapport.

Test 1

5

Forsøgsdyrene var krydsningsavlede søer, primært af Yorkshire-afstamning, som tidligere havde haft 1 - 5 kuld smågrise, og som var ved at nedkomme. Søerne blev holdt i særlige bure til faring i en betonbygning med tremmer, og de blev fodret med en diæt af majs og soya indeholdende 10% roepulp, som ialt gav 16% protein.

10

Hvert af burene var forsynet med en individuel tilledningsanordning for foder og et automatisk vandingsanlæg, og ved hjælp af varmelamper og varmerør kunne man varme smågrisene efter behov.

15

Tre søer udgjorde den ikke-behandlede kontrolgruppe, og der blev placeret to søer i hver af 6 behandlingsgrupper. Testforbindelsen var dl-1-(4-hydroxyphenyl)-2-[3-(4-hydroxyphenyl)-1-methylpropylamino]ethanol-hydrochlorid. Forbindelsen blev indgivet oralt til nogle af søerne, idet man ved hjælp af en pipette anbragte en vandig opløsning af medikamentet på hvert dyrs foder ved såvel morgen- som eftermiddagsfodringen. Forbindelsen, som også var i form af en vandig opløsning, blev injiceret subcutant i bagpartiet af de søer, hvor indgivelsen foregik ved injektion. Disse injektioner blev indgivet dagligt kl. 8:00, kl. 11:30 og kl. 15:30.

20

25

30

Behandlingerne blev påbegyndt kl. 8:00 den følgende morgen, efter at hver so havde født, og den enkelte behandling blev fortsat i 3 dage. Man udtog mælkeprøver på tidspunktet for morgen- og eftermiddagsfodringen ved at injicere oxytocin og malke søerne manuelt. Mælkeprøverne blev analyseret til bestemmelse af fedtindholdet ved infrarød analyse.

35

Den følgende tabel angiver resultaterne af disse mælkefedtanalyser som gennemsnit af behandlingsgrupperne. Et af dyrene i gruppen, som fik indgivet 0,1 ml/kg subcutant, døde af årsager, som ikke havde relation til forsøget, og derfor er resultaterne af den pågældende behandling baseret på kun en enkelt so.

10

15

20

25

30

35

TABEL 1

	<u>Behandlet gruppe</u>	<u>Mælkefedtindhold (vægt-%)</u>
5	Kontrol	6,36%
	0,2 mg/kg, oral, 2x	7,61%
	0,5 mg/kg, oral, 2x	7,27%
	1,0 mg/kg, oral, 2x	7,06%
	0,02 mg/kg, subcutan, 3x	7,17%
10	0,05 mg/kg, subcutan, 3x	6,53%
	0,1 mg/kg, subcutan, 3x	8,72%

Test 2

15 En gruppe på 18 førstegangsfødende søer avlet ved krydsning blev benyttet i en test, som i alt væsentligt minde om test 1. Seks dyr blev placeret i en kontrolgruppe, 6 dyr blev placeret i en gruppe, som modtog forbindelsen fra test 1 ved oral indgivelse af 0,2 mg/kg af forbindelsen 20 sen 2 gange dagligt gennem foderet, og endelig blev 6 dyr placeret i en gruppe, som modtog den samme forbindelse i en mængde på 0,02 mg/kg ved 3 daglige subcutane indgivelser. Man påbegyndte indgivelsen af testforbindelserne på den fjerde dag efter det pågældende dyrs nedkomst.

25 Dyrene blev indgivet en majs-soya-diæt, som indeholdt 16% råprotein, og de fik foder og vand ad libitum.

30 Den efterfølgende tabel viser de fundne mælkefedtanalyser beregnet som gennemsnit af de behandlede grupper.

TABEL 2Procent mælkefedt (efter vægt)

5	<u>Behandlet gruppe</u>	<u>Dag 1</u>	<u>Dag 3</u>	<u>Dag 5</u>
	Kontrol	6,65	6,65	6,60
	Oral	7,80	7,75	6,75
	Subcutan	7,25	7,65	7,50

10 Test 3

I dette eksperiment blev 14 søer fordelt på 2 behandlingsgrupper, nærmere bestemt en kontrolgruppe og en gruppe, som modtog 0,02 mg/kg af forbindelsen anvendt i test 1 i hver af 3 daglige subcutane injektioner, som blev påbegyndt på dagen for faringen. Forsøgsdyrene blev holdt i bure og behandlet som beskrevet i test 1.

Dyrenes mælk blev analyseret, og det viste sig, at det gennemsnitlige mælkefedtindhold af kontrolsøernes mælk var 5,6 vægt-% i løbet af de første 3 dage efter faringen. Mælkefedtindholdet hos søerne i den behandlede gruppe var 7,7 vægt-% i det samme tidsrum.

Frengangsmåden ifølge opfindelsen gennemføres ved at indgive en forbindelse valgt fra gruppen beskrevet ovenfor til en so, som skal til at fare, eller som netop har fareret. Forbindelserne kan indgives enten oralt, eksempelvis ved at blande forbindelsen i dyrets foder, eller percutant. Indgivelsen bør tidligst påbegyndes 3 dage før den forventede faringsdato. Eftersom hele ideen med den foreliggende opfindelse er at tilvejebringe ekstra energi til nyfødte smågrise, er der ikke nogen mening i at udstrække behandlingen længere end til omkring 10 dage efter faringen. Det er mest virksomt at påbegynde indgivelsen af en forbindelse ifølge opfindelsen på selve faringsdagen og fortsætte indgivelsen i ca. 3 til 7 dage.

Når en forbindelse skal indgives oralt, kan den kombineres med soens foder eller vand, eller den kan indgives i form af en farmaceutisk dosisform. Man foretrækker at indgive forbindelsen via soens foder.

5 Til brug ved en sådan indgivelse er det bekvemt og sædvanligt at fremstille en foder-forblanding indeholdende forbindelsen. En sådan foder-forblanding er en relativt koncentreret blanding af forbindelsen i et spiseligt fortyndingsmiddel, som blandes med en passende mængde af det
10 færdige foder. Disse forblandinger er sædvanligvis faste partikelformige blandinger, hvori forbindelsen er fortyndet med risškaller, soyabønnemel, groft malet korn eller lignende substanser. Forblandingen kan være presset til
15 tabletter med henblik på at kontrollere støvudviklingen, eller fortyndingsmidlet kan være en lerart, i hvilket tilfælde forblandingen kan granuleres i overensstemmelse med velkendte metoder. En typisk forblanding har et indhold af den aktive bestanddel på mellem ca. 10 og ca. 80
20 vægt-%.

Det er muligt, om end usædvanligt, at fremstille flydende foder-forblandinger, hvori forbindelsen er opløst eller suspenderet i en vandig eller organisk væske, såsom vand,
25 propylenglycol eller lignende.

Man kan naturligvis blande en given forbindelse direkte med soens foder uden at anvende en foder-forblanding, idet man simpelthen afvejer den mængde af forbindelsen,
30 som svarer til en dosis, og kombinerer denne med en portion af foderet, som man er sikker på at soen vil spise op. En sådan procedure kan være hensigtsmæssig for de omhandlede forbindelsers vedkommende, eftersom en indgivelse af disse forbindelser kun udstrækker sig over et kort
35 tidsrum og påbegyndes på et nøjagtigt tidspunkt.

Man kan indgive en forbindelse til anvendelse ved frem-

gangsmåden ifølge opfindelsen via soens drikkevand, hvilket man gør ved at fremstille en formulering af forbindelsen, som kan opløses eller suspenderes i vand, og blande denne formulering med vandet. For eksempel kan man formulere en forbindelse i en fysiologisk acceptabel glycol, i en vandig glycol- eller alkoholopløsning eller lignende.

Endelig kan man opløse eller suspendere en forbindelse i et fysiologisk acceptabelt fortyndingsmiddel, hvorefter man kan indgive opløsningen eller suspensionen oralt til soen. En sådan procedure er imidlertid ikke at foretrække, hvilket skyldes den vanskelige indgivelse.

Forbindelserne til anvendelse ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan også indgives effektivt ad percutan vej, eksempelvis ved intramuskulær eller subcutan injektion. Fremstillingen af injicerbare formuleringer er velkendt. Generelt er det kun nødvendigt at opløse eller suspendere forbindelsen i et fysiologisk acceptabelt flydende medium, fortrinsvis et vandigt medium såsom vand, propylen-glycol, vandig ethanol eller lignende, og at tilsætte passende suspenderingsmidler efter behov.

Dosisområdet for en forbindelse anvendt ifølge opfindelsen ligger på mellem ca. 0,001 og ca. 2 mg/kg/dag, når der er tale om oral indgivelse, og mellem ca. 0,0005 og ca. 0,5 mg/kg/dag ved percutan indgivelse. Man foretrækker at indgive forbindelsen i flere doser i løbet af dagen i stedet for i en enkelt dosis. For eksempel foretrækker man især at indgive en forbindelse via soens foder og at holde foderet tilgængeligt for soen på alle tidspunkter, således at den indtager sin daglige dosis i portioner i løbet af dagen og natten. Hvis forbindelsen indgives percutant, foretrækker man ligeledes at opdele den daglige dosis og indgive denne i 2, 3 eller 4 adskilte injektioner.

Det foretrukne dosisområde for en forbindelse, hvori R^2 er phenylalkyl, ligger nærmere bestemt på mellem ca. 0,05 og ca. 2 mg/kg/dag, når der er tale om oral indgivelse, og mellem ca. 0,005 og ca. 0,5 mg/kg/dag, når der er tale om percutan indgivelse. Når det drejer sig om forbindelser, hvori R^2 er alkyl, er den foretrukne orale dosering mellem ca. 0,001 og ca. 2,0 mg/kg/dag, og den foretrukne percutane dosering er mellem ca. 0,0005 og ca. 0,5 mg/kg/dag.

Man foretrækker især at anvende en oral dosering af en forbindelse, hvori R^2 er phenylalkyl, i en mængde på mellem ca. 0,25 og ca. 1 mg/kg/dag, og den tilsvarende percutane dosering er mellem ca. 0,05 og ca. 0,2 mg/kg/dag. Den mest foretrukne orale dosering af en forbindelse, hvori R^2 er alkyl, er mellem ca. 0,025 og ca. 1 mg/kg/dag, og den mest foretrukne percutane dosering ligger mellem ca. 0,005 og ca. 0,2 mg/kg/dag.

20

25

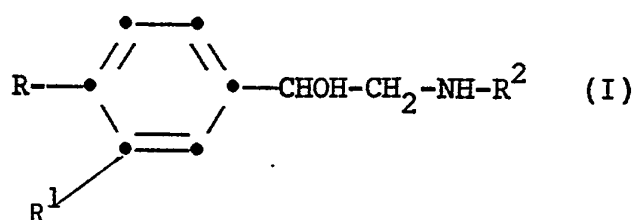
30

35

P a t e n t k r a v :

1. Fremgangsmåde til forøgelse af fedtindholdet i colo-
 5 strum eller mælk hos mælkegivende søer, k e n d e t e g -
 n e t ved, at man på et tidspunkt fra ca. 3 dage før til
 ca. 10 dage efter faringen indgiver soen en mælkefedt-
 forøgende mængde af en forbindelse med den almene formel

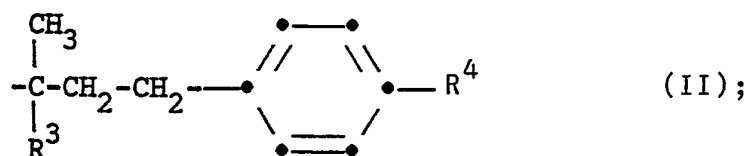
10



15

- hvor R er hydrogen, hydroxy, methoxy eller amino;
 R^1 er hydrogen eller cyano, og
 R^2 er C_2 - C_4 -alkyl eller en gruppe med formelen

20



25

- hvor R^3 er hydrogen eller methyl, og
 R^4 er hydrogen, hydroxy, fluor, nitro eller carba-
 moyl med de begrænsninger, at
 R og R^4 ikke begge er hydrogen;
 R^4 ikke er hydroxy, når R er hydrogen;
 R er hydrogen eller amino, når R^1 er cyano;
 R er hydrogen, hydroxy eller methoxy, når R^1 er hy-
 30 drogen og
 R^2 kun kan være C_2 - C_4 -alkyl, når R^1 er cyano,

35

eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t

ved, at R er hydrogen, hydroxy eller methoxy, R^1 er hydrogen, og R^2 er en gruppe med formlen (II) som defineret i krav 1.

- 5 3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at indgivelsen påbegyndes på dagen for faringen og fortsætter i et tidsrum på mellem ca. 3 og ca. 7 dage herefter.
- 10 4. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t ved, at indgivelsen foregår oralt, og at der doseres mellem ca. 0,05 og ca. 2 mg/kg/dag.
- 15 5. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t ved, at indgivelsen foregår percutant, og at der doseres mellem ca. 0,005 og ca. 0,5 mg/kg/dag.
- 20 6. Fremgangsmåde ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at der doseres mellem ca. 0,25 og ca. 1 mg/kg/dag.
- 20 7. Fremgangsmåde ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at der doseres mellem ca. 0,05 og ca. 0,2 mg/kg/dag.
- 25 8. Fremgangsmåde ifølge ethvert af kravene 3 - 7, k e n d e t e g n e t ved, at den indgivne forbindelse er 1-(4-hydroxyphenyl)-2-[3-(4-hydroxyphenyl)-1-methyl-propyl-amino]ethanol.

30

35