



FI000101039B



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen(12) **PATENTTIJULKAISU**
PATENTSKRIFT(10) **FI 101039 B**

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 15.04.98

(51) Kv.lk.6 - Int.kl.6

A 61K 9/16, 9/20, A 61J 3/06

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 924590

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 09.10.92

(24) Alkupaivä - Löpdag 09.10.92

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 10.04.94

(73+72) Haltijat ja keksijät - Innehavare och uppfinnare

1. **Hellén, Leena**, Piispantie 8 A 14, 00370 Helsinki, (FI)
2. **Husson, Isabelle**, Meriusva 5 as. 43, 02320 Espoo, (FI)
3. **Kristoffersson, Reva**, Säynävätie 2 A, 02170 Espoo, (FI)
4. **Yliruusi, Jouko**, Valkonauhantie 6 A, 02700 Kauniainen, (FI)

(74) Asiamies - Ombud: **Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab**, Iso Roobertinkatu 4-6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä lääkepellettien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av läkemedelskorn

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 81/66 (A 61K 9/00), FI A 863074 (A 61K 9/22), FI A 922698 (A 61K 31/41)
DE A 2424950 (A 61K 9/00), DE A 2605656 (A 61K 9/20), DK B 162506 (A 61K 9/16),
GB A 1564687 (A 61K 9/16), GB A 2045080 (A 61K 9/16), US A 4832952 (A 61K 9/14),
US A 4199560 (A 61K 9/22)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on menetelmä lääkepellettien valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää vaiheet, jossa

- lääkeainetta sisältävä jauhe rakeistetaan roottori-periaatteella toimivassa rakeistimessa saattamalla jauhe roottorissa keskipakovoiman vaikutuksen alaiseksi ja roottorin kehällä tai sen läheisyydessä kosketukseen roottoriin erillisesti syötetyn ja siinä sumuksi muutetun rakeistusnesteeseen kanssa, johon on lisätty voiteluainetta määränä noin 0,001 - 5 % rakeistusnesteeseen painosta,

- granulaatti ekstruoidaan, ja
- saatu ekstrudaatti pyöristetään pelleteiksi, jotka kuivataan ja mahdollisesti päällystetään.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av läkemedelskorn, vilket förfarande omfattar stegen, enligt vilka

- ett läkemedelinnehållande pulver granuleras i en granulator av rotortyp genom att bringa pulvret i rotorn under påverkan av centrifugalkraften och bringa detsamma i kontakt, vid rotorperiferin eller i dess närhet, med en i rotorn separat inmatad granuleringsvätska vilket tillförts smörjmedel i en mängd av 0,001 - 5 % av granuleringsvätskans vikt,

- granulatet extruderas, och
- det erhållna extrudatet sferoniseras till korn vilka torkas och eventuellt belägges.

Menetelmä lääkepellettien valmistamiseksi

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä lääkepellettien valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää vaiheet, jossa lääkeainetta sisältävä jauhe rakeistetaan roottoriperiaatteella toimivassa rakeistimessa saattamalla jauhe keskipakovoiman vaikutuksen alaiseksi ja saattamalla se roottorin kehällä tai sen läheisyydessä kosketukseen erillisesti syötetyn ja sumutettuun muotoon muutetun rakeistusnesteen kanssa, granulaatti ekstruoidaan, ja saatu ekstrudaatti pyöristetään pelleteiksi, jotka kuivataan ja mahdollisesti päällystetään.

Lääkemuodoiksi, kuten pelleteiksi tai tableteiksi muokattavilla lääkejauheilla on harvoin formuloinnin kannalta optimaalisia ominaisuuksia, kuten valumis-, side- ja liukoisuusominaisuuksia. Optimaalisten annostusmuotojen aikaansaamiseksi on lääkeaine siten yleensä yhdistettävä erilaisten apu- ja lisäaineiden kanssa, jotka toisaalta antavat annostusmuodolle sopivat ja halutut ominaisuudet ja toisaalta edesauttavat itse niiden valmistusta.

Tasalaatuisen tuotteen saamiseksi muodostetaan apu- ja lisäaineita sisältävästä jauheseoksesta ensin granulaatti joko märkä- tai kuivagranuloimalla, josta sen jälkeen valmistetaan pellettejä ja/tai puristetaan tabletteja.

Lääkemuodoissa, kuten pelleteissä ja tableteissa yleisesti käytettäviä apuaineita ovat mm laktoosi, mannitoli, mikrokiteinen selluloosa, tärkkelys, sakkaroosi, jne., joiden pääasiallinen tehtävä on toimia täyteaineena tai lääkeaineen laimennusaineena. Niiden määrä valmiista lääke muodosta voi vaihdella laajasti, ja olla jopa 99% tai enemmän koko valmisteen painosta.

Sideaineita lisätään jauheiden sitomiseksi ja koossapysyvi-

en lääkemuotojen valmistamiseksi. Yleisesti käytettäviä sideaineita ovat esimerkiksi liivate, erilaiset selluloosajohdannaiset, polyvinyylipyrrolidoni, mutta myös sakkarooosi ja tärkkelys voivat toimia sideaineina. Sideaine lisätään joko kuivana jauheeseen, tai nesteenä. Sideaineita käytetään yleensä noin 2-10 % (p/p).

Liukuaineita lisätään kuiviin jauheisiin lähinnä jauheiden valumis- ja virtausominaisuuksien parantamiseksi niin että ne voidaan syöttää tasaisella nopeudella laitteistoon siten mahdollistaen mahdollisimman homogeenisen tuotteen valmistuksen. Liukuaineet ovat kiinteitä; tyypillisiä liukuaineita ovat kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, tärkkelys ja talkki. Lisättävä määrä riippuu luonnollisesti käytetystä jauheesta ja myös liukuaineesta, esimerkiksi magnesiumstearaattia lisätään jauheeseen noin 0,3-1% mutta lisättävän talkin määrä voi olla jopa 5%.

Formuloinnissa voidaan edellä mainittujen aineiden ohella käyttää muitakin apuaineita, kuten hajotusainetta ja pH-säätöaineita. Pinta-aktiivisia aineita, kuten polysorbaatteja ja natriumlauryylisulfaattia, on ehdotettu käytettäväksi jauheen kustutettavuuden sekä huonosti liukenevien ja hydrofobisten lääkeaineiden liukoisuuden parantamiseksi. On kuitenkin esitetty että pinta-aktiivisten aineiden lisääminen käsittelynesteeseen tulisi välttää koska tällainen lisäys haurastaa valmistetut pelletit (Pharmaceutical Pelletization Technology, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, vol. 37, Ed. I. Ghebre-Sellassie (Marcel Decker, 1989).

Rakeistukseen on perinteisesti käytetty erityyppisiä sekoituslaitteita, esim. high-shear tai planetaarisekoittimia, jotka kaikki toimivat eräperiaatteella, eli niissä voidaan valmistaa aina vain yksi erä kerralla. Hyvän rakeistustuloksen saamiseksi näillä laitteilla on yleensä lisättävä erilaisia apuaineita, esimerkiksi sideaineita tai jopa

orgaanisia liuottimia. Huolellisesti valituista aineista ja määristä huolimatta ei kuitenkaan aina ole mahdollista valmistaa esimerkiksi kosteuspitoisuudeltaan tasalaatuisena säilyvää tuotetta tämäntyyppisellä sekoittimella. Tämä on
5 luonnollisesti suuri epäkohta erityisesti kun kyseessä on lääkemuo-
tojen valmistus. Lisäksi olisi monen lääkeaineen kohdalla eduksi mikäli voitaisiin luopua erilaisten
lisäaineiden käytöstä lääkevalmisteissa ja siten nostaa
itse lääkeainepitoisuutta.

10

Nyt on keksinnön mukaisesti kehitetty menetelmä joka mahdollistaa erittäin tasalaatuisten lääkepellettien valmistamisen laitteistolla, joka käsittää jatkuvatoimisen rakeistimen ja ekstruuderin sekä siihen liitettynä pyöris-
15 timen.

Jatkuvatoiminen rakeistin on roottorityyppiä, jolla tarkoitetaan sitä että jauhe ja neste erikseen saatetaan nopeasti pyörivän roottorin avulla kehitetyn keskipakovoiman vaikutuksesta sinkoutumaan roottorin kehää kohti, jossa tai jonka läheisyydessä hienojakoiseksi hajotettu (sumutettu) neste kohtaa jauheen sekoittuen sen kanssa tasaisesti raemassaksi. Tämäntyyppinen sekoitin on sinänsä tunnettu ja kuvattu esimerkiksi SE-patenttijulkaisussa 455 672 ja EP-julkaisussa 254 791. Tarkemmin sanottuna muodostuu tämäntyyppinen laite kotelossa pyörivästä roottorirakenteesta, jossa on yhteisen akselin ympäri pyörivä yläroottori, jonka yläpinnassa oleviin ja ylhäältäpäin kotelon seinämän rajoittamiin jauhekammioihin jauhe syötetään, sekä alaroottori, joka muodostaa välyksen yläroottorin nähden, ja johon neste syötetään. Neste työntyy ylä- ja alaroottorien välisestä rakomaisesta tilasta kohti roottorin kehää, jossa se poistuu sumuna yläroottorin kehän kohdalla olevan kapean raon kautta ja jossa se kohtaa myös keskipakovoiman vaikutuksesta kehää kohti sinkoutuneen jauheen muodostaen
35 erittäin tasaisen granulaatin.

Rakeistamisen jälkeen raemassa syötetään ekstruuderiin, joka edullisesti on radiaalityyppiä, esimerkiksi sellainen joka on kuvattu EP-patenttijulkaisussa 163 619, ja joka puristaa raemassan pitkänomaisiksi nauhamaisiksi kappaleiksi. Myös muuntyyppiset ekstruuderit voivat tulla kysymykseen.

Ekstruusiovaiheen jälkeen ekstrudaatti pyöristetään pyöristimessä, esimerkiksi sellaisessa jossa ekstrudaatti pyöritetään suurella nopeudella pyörivän kitkalevyn päällä. Tarkoitukseen sopiva laite on esimerkiksi Nica- tai Caleva-tyyppinen laite.

Erään edullisen suoritusmuodon mukaan ovat laitekokonaisuuden eri komponentit kytkettävissä toisiinsa jatkuvan valmistuslinjan muodostamiseksi, ja erään erityisen edullisen suoritusmuodon mukaan käytetään kauppanimellä Nica Systems, Nica System Ab, Ruotsi, myytävää laitteistokokonaisuutta.

Keksinnön mukaisesti on todettu että jatkuvatoimisesti suoritettavaa rakeistusta, samoinkin ekstruusiota ja pyöristystä, erityisesti Nica Systems-nimistä laitteistotyyppiä käyttäen, voidaan oleellisesti parantaa lisäämällä rakeistusnesteeseen hyvin pieni määrä voiteluainetta, nimittäin 0,001 - 5 paino-%, mutta edullisesti vain 0,01 - 0,1 paino-% rakeistusnesteen määrästä laskettuna.

Voiteluaineita on, kuten edellä on selostettu, käytetty yleisesti formuloitaessa lääkemuotoja, mutta tällöin niitä on lisätty suoraan kiinteinä aineina jauheeseen, lähinnä tämän valuvuusominaisuuksien parantamiseksi. Keksinnön mukaisesti lisätään voiteluaine sitä vastoin rakeistusnesteeseen, ja keksinnön mukaisesti käytettävä määrä on myös huomattavasti pienempi kuin aikaisemmin käytetyt määrät.

Keksinnön mukaisesti on siis todettu että lisäämällä pieni

määrä voiteluainetta rakeistusnesteeseen, voidaan varsinkin rakeistimessa, mutta myös ekstruuderissa esiintyvä kitka ja sen tuloksena syntyvä kuumeneminen sekä raemassan tarttumista pintoihin poistaa merkittävästi, mikä mahdollistaa menetelmän jatkuvan käyttämisen, ilman minkäänlaisia toimintahäiriöitä. Keksinnön kehittämisen yhteydessä on myös todettu että ilman sanottua voiteluainelisäystä, laite tukkeutuu usein tai tapahtuu muita häiriöitä. Voiteluaineen lisäys edesauttaa myös pyöristystä, samalla kun pyöristyk-
10 sen aikaansaavat kitkalevyt pysyvät puhtaina eivätkä täyty lääkemassalla, kuten asianlaita on ilman voiteluainetta. Voiteluaineen käyttö keksinnön mukaisesti edesauttaa myös ratkaisevalla tavalla laitteiston puhtaanapysymistä, mikä luonnollisesti on huomattava etu. Tuotteen tasalaatui-
15 suuden ansiosta voidaan myös aikaisempiin systeemeihin liittyneet, hiukkaskoon vaihtelevuudesta johtuvat haitat poistaa.

Käyttämällä keksinnön mukaista menetelmää voidaan useissa tapauksissa luopua sideaineiden käytöstä jopa kokonaan, sekä valmistaa lääkepitoisuudeltaan korkeita (jopa 95 %
20 lääkeainetta) ja tasalaatuisia pellettejä pelkästään jauhemaisesta lääkeaineesta ja täyteaineesta, kuten mikrokiteisestä selluloosta. Täyteaineen määrä voi vaihdella mutta on yleensä enintään noin 30 %, sopivasti noin 5 -
25 20 paino-% lopullisesta formulaatiosta. Muita apu- tai lisäaineita ei tarvitse mutta voidaan luonnollisesti lisätä, kuten puskuriaineita.

Keksinnön mukainen voiteluaine valitaan edullisesti ryhmästä jonka muodostavat polyolit, pinta-aktiiviset aineet, tai silikonijohdannaiset. Polyoleja ovat esim. glyseroli, polyetyleeniglykoli, esim. PG 400, pinta-aktiivisia aineita ovat esim. polysorbaatti, kuten polysor-
35 baatti 80, makrogolit, dioktyylinatriumsulfosukkinaatti, natriumlauryylisulfonaatti, ja silikonijohdannaisia ovat esim. silikoniemulsiot (esim. Dow Corning 365 Medical Grade

Emulsion).

Rakeistusnesteenä johon voiteluaine lisätään voidaan sopivasti käyttää esimerkiksi vettä tai alempaa alkoholia tai näiden seoksia. Rakeistukseen tarvittava rakeistusnestemäärä riippuu luonnollisesti rakeistettavasta jauheesta, jolloin käytettävä määrä on sellainen joka antaa sopivat reologiset ominaisuudet, ja on helposti alan ammattimiehen pääteltävissä. Sopiva määrä on yleensä alueella 20-100 paino-% kuivasta jauheseoksesta laskettuna, vaikka voidaan käyttää myös tätä pienempiä ja suurempia määriä. Lopulliseen formulaatioon jäävä voiteluaineen määrä riippuu siten myös syötettävän rakeistusnesteen määrästä, sopivan loppupitoisuuden vaihdellessa välillä noin 0,0002 - 5, sopivasti kuitenkin noin 0,002 - 0,1 paino-% lopullisesta tuotteesta.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä siten mitenään rajoittamatta.

20

Esimerkki 1

Valmistettiin pellettejä jauheseoksista, jotka sisälsivät kulloinkin 80 paino-% seuraavia lääkeaineita: diltiatseemi.HCl, vedetön teofylliini, ibuprofeeni ja parasetamoli, sekä 20 paino-% mikrokiteistä selluloosaa (Emcocel 90 M, Edward Mendell Co., USA). Rakeistusnesteenä käytettiin tislattua vettä, joka sisälsi 0 - 0,1 paino-% (vedestä laskettuna) voiteluainetta. Voiteluaine oli mainittujen lääkeaineiden osalta polysorbaatti. Lisäksi kokeiltiin teofylliinin kohdalla myös muita voiteluaineita. Veden syöttönopeus säädettiin siten että sen määrä oli 65 paino-% syötetyn jauheseoksen määrästä.

35 Lääkeaine- ja mikrokiteinen selluloosajauhe sekoitettiin ensin 5 minuuttia high-shear-sekoittimessa (Fielder PMA 25, GB). Kuiva massa granuloitiin Nica-sekoittimessa/granulaa-

ttorissa (Nica M6L, Ruotsi). Näin saatu kostea raemassa ekstruoitiin sen jälkeen Nica-ekstruuderissa (Nica E140, Ruotsi) ja lopuksi pyöristettiin Nica-sferonisaattorissa (Nica S320, Ruotsi). Rakeet kuivattiin joko huoneen
5 lämpötilassa tai tuuletetussa uunissa.

Seuraavassa taulukossa on esitetty lopullisten lääkemuotojen koostumukset:

10	Lääkeaine	Emcocel 90	Polysorbaatti
	Diltiatseemi.HCl	79,98%	19,99%
			0,03%
	Ibuprofeeni	79,97%	19,99%
			0,04%
	Parasetamoli	79,95%	19,99%
			0,06%
15	Teofylliini.anh.	79,95%	19,99%
			0,06%

Kaikki lääkeaineseokset käyttäytyvät moitteettomasti prosessissa. Tuloksena oli kaikkien lääkeaineiden kohdalla sekä kokojakautumaltaan että koostumukseltaan erittäin
20 tasalaatuinen pellettituote, joka voidaan päällystää ja/tai käyttää sellaisenaan joko kapselitäytteenä tai tableteiksi puristettuina. Tulos oli hyvä vaikkakin käytetyt lääkeaineet vaihtelevat erittäin vesiliukoisista (diltiatseemi) liukenemattomiin (ibuprofeeni).

25

Vedettömän teofylliinin kohdalla ei ollut mahdollista valmistaa pellettejä, jotka sisältävät enemmän kuin 50 %
lääkeainetta käytettäessä pelkkää vettä rakeistusnesteinä. Märällä massalla oli itse asiassa erittäin huonot itsevoitelevat ominaisuudet ja tarttui siten laitteistoon aiheuttaen ylikuumenemista sekoitus- ja ekstruusiovaiheessa.
30 Tämän ongelman poistamiseksi lisättiin teofylliinin pieniä määriä erilaisia voiteluaineita, nimittäin seuraavassa taulukossa mainitut. Voiteluaineita käytettiin tislatus-
35 vedestä laskettuna 0,1 paino-%, paitsi dioktyylinatriumsulfosukkinaatin (DOSS) kohdalla, jossa lisäysmäärä oli 0,01 paino-%.

Koostumus (%)		I	II	III	IV	V

5	Teofylliini	79,95	79,95	79,95	79,95	79,99
	Emcocel 90M	19,99	19,99	19,99	19,99	19,99
	Polysorbaatti 80	0,06				
	Glyseroli		0,06			
	PEG				0,06	
10	Silikoniemulsio			0,06		
	(silikonia)					
	DOSS					0,01

15 Keksinnön mukaisesti voitiin myös teofylliinistä valmistaa
eri voiteluaineita käyttäen tasalaatuisia pellettejä.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä lääkepellettien valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää vaiheet, jossa
 - 5 - lääkeainetta sisältävä jauhe rakeistetaan roottoriperiaatteella toimivassa rakeistimessa saattamalla jauhe roottorissa keskipakovoiman vaikutuksen alaiseksi ja roottorin kehällä tai sen läheisyydessä kosketukseen roottoriin erillisesti syötetyn ja siinä sumuksi muutetun rakeistusnesteen kanssa,
 - 10 - granulaatti ekstruoidaan, ja
 - saatu ekstrudaatti pyöristetään pelleteiksi, jotka kuivataan ja mahdollisesti päällystetään, **tunnettu** siitä, että rakeistusneste sisältää voiteluainetta määränä noin
 - 15 0,001 - 0,1 % rakeistusnesteen painosta, joka voiteluaine on polyoli, pinta-aktiivinen aine, tai silikonijohdannainen.
 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu**
 - 20 siitä, että voiteluaineen määrä on noin 0,01 - 0,1 % rakeistusnesteen painosta.
 3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että polyoli on glyseroli tai polyetyleeniglykoli.
 - 25
 4. Jonkin edellisistä patenttivaatimuksista mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että pinta-aktiivinen aine on polysorbaatti tai dioktyylinatriumsulfosukkinaatti.
 - 30
 5. Jonkin edellisistä patenttivaatimuksista mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että rakeistusneste on vesi tai alempi alkoholi, joka mahdollisesti sisältää puskuria.
 - 35
 6. Jonkin edellisistä patenttivaatimuksista mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että rakeistusnesteen määrä

on noin 20 - 100 % jauheen painosta.

7. Jonkin edellisistä patenttivaatimuksista mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että lääkeaine on diltiatseemi, ibuprofeeni, teofylliini tai parasetamoli.

8. Jonkin edellisistä patenttivaatimuksista mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että granuloitava jauhe koostuu lääkeaineesta ja täyteaineesta, ja että täyteaineen määrä on enintään noin 30 % koko jauheseoksen painosta laskettuna, edullisesti noin 5 - 20 % jauheseoksen painosta.

9. Jonkin edellisistä patenttivaatimuksista mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että täyteaine on mikrokiteinen selluloosa.

10. Jonkin edellisistä patenttivaatimuksista mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetut pelletit ovat oleellisesti sideainevapaita.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av läkemedelskorn, vilket förfarande omfattar stegen, enligt vilka
- ett läkemedelinnehållande pulver granuleras i en granulator av rotortyp genom att bringa pulvret i rotorn under påverkan av centrifugalkraften och bringa detsamma i kontakt, vid rotorperiferin eller i dess närhet, med en i rotorn separat inmatad och däri till dimma omvandlad granuleringsvätska,
 - granulatet extruderas, och
 - det erhållna extrudatet sferoniseras till korn,
- vilka torkas och eventuellt belägges, **kännetecknat** därav, att granuleringsvätskan innehåller smörjmedel i en mängd av ca. 0,001 - 0,1 % av granuleringsvätskans vikt, vilket

smörjmedel är en polyol, ett ytaktivt ämne eller ett silikonderivat.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** därav,
5 att mängden smörjmedel är ca. 0,01 - 0,1 % av granuleringsvätskans vikt.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, **kännetecknat**
10 därav, att polyolen är glycerol eller polyetylenglykol.

4. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven,
kännetecknat därav, att det ytaktiva ämnet är polysorbat
eller dioktylnatriumsulfosuccinat.

15 5. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven,
kännetecknat därav, att granuleringsvätskan är vatten
eller en lägre alkohol, vilken eventuellt innehåller en
buffert.

20 6. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven,
kännetecknat därav, att mängden granuleringsvätska är ca.
20 - 100 % av pulvrets vikt.

25 7. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven,
kännetecknat därav, att läkemedlet är diltiazem, ibuprofen,
teofyllin eller paracetamol.

8. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven,
kännetecknat därav, att pulvret som skall granuleras
30 består av ett läkemedel och ett fyllmedel, och att mängden
fyllmedel är högst ca. 30 % beräknat på pulverblandningens
hela vikt, företrädesvis ca. 5 - 20 % av pulverblandningens
vikt.

35 9. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven,
kännetecknat därav, att fyllmedlet är mikrokristallin
cellulosa.

10. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, **kännetecknat** därav, att de framställda kornen är väsentligen bindemedelsfria.