(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. September 2007 (07.09.2007) PCT

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61L 27/24 (2006.01) A61L 27/54 (2006.01)


(22) Internationales Anmeldedatum:
1. März 2007 (01.03.2007)

(25) EinreichungsSprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2006 011 211.3 2. März 2006 (02.03.2006) DE


(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SPRINGER, Marco [DE/DE]; Diepoldstrasse 1, 73730 Esslingen (DE). BRIEST, Arne [DE/DE]; Kastellstrasse 8, 76227 Karlsruhe (DE).

(74) Anwalt: RUFF, WILHELM, BEIER, DAUSTER & PARTNER; Kronenstrasse 30, 70174 Stuttgart (DE).


Veröffentlichung:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweitwuchstubes-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Titel: MATERIAL FOR THE TREATMENT OF BONE AND/OR CARTILAGE DEFECTS

(54) Bezeichnung: MATERIAL ZUR BEHANDLUNG VON KNOCHEN- UND/ODER KNORPELDEFEKTEN

(57) Abstract: The invention relates to a composition, particularly for the treatment of bone and/or cartilage defects, comprising a collagen of animal origin and a dispersing agent that contains hydroxy groups. The dispersing agent is provided with at least one biocompatible alcohol while the collagen is dispersed in the alcohol.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, insbesondere zur Behandlung von Knochen- und/oder Knorpeldefekten, mit einem Kollagen tierischen Ursprungs und einem hydroxygruppenhaltigen Dispersionsmittel, wobei das Dispersionsmittel mindestens einen biuvtragähnlichen Alkohol aufweist und das Kollagen in dem Alkohol verteilt (dispersiert) ist.
Beschreibung

Material zur Behandlung von Knochen- und/oder Knorpeldefekten

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, insbesondere zur Behandlung von Knochen- und/oder Knorpeldefekten, mit einem Kollagen tierischen Ursprungs und einem hydroxygruppenhaltigen Dispersionsmittel.


Ferner finden auch Transplantate aus natürlichen Knochen oder Knochenmaterialien ihren Einsatz. Dabei ist es angestrebt, einen vollständi-


Aufgrund der Bedeutung dieser Materialien im Bereich der Versorgung von Knochendefekten mit schwer zugänglichen oder großen Kavitätten, insbesondere bei einem großräumigen Gewebsverlust, ist jedoch ein großer Bedarf an weiteren Applikationsformen der erwähnten Füllstoffmaterialien vorhanden. Es besteht insbesondere bei der Behandlung von Trümmerfrakturen eine große Nachfrage nach neuen Applikations-

Es ist daher Aufgabe der Erfindung, eine Zusammensetzung zur Behandlung von Knochen- und/oder Knorpeldefekten bereitzustellen, die gut handhabbar bzw. applizierbar sowie insbesondere auf große auszufüllende Volumina anwendbar ist. Diese Zusammensetzung soll ferner eine gute Bioverträglichkeit und eine gute Abbaubarkeitsrate aufweisen.


Bei der erfindungsgemäßen Zusammensetzung handelt es sich um eine Zusammensetzung, insbesondere zur Behandlung von Knochen- und/oder Knorpeldefekten, mit einem Kollagen tierischen Ursprungs und einem hydroxygruppenhaltigen Dispersionsmittel, wobei das Dispersionsmittel mindestens einen bioverträglichen Alkohol aufweist und das Kollagen in dem Alkohol verteilt (dispergiert) ist.

Als Alkohole werden in der Chemie üblicherweise alle organischen Verbindungen bezeichnet, die als funktionelle Gruppe mindestens eine Hydroxygruppe aufweisen.


Vorzugsweise handelt es sich bei dem Kollagen der erfindungsgemäßen Zusammensetzung um Kollagen vom Typ I. Besonders bevorzugt handelt es sich bei dem Kollagen um Knochenkollagen. Weiterhin bevorzugt
handelt es sich bei dem Kollagen um Sehnenkollagen. In bevorzugter Weise ist das Kollagen kohärent, d. h. es bildet im Dispersionsmittel ein räumliches Netzwerk, wobei einzelne Kollagenfibrillen (Kollagenmoleküle), insbesondere tripel- und/oder einzelhelikale Kollagenfibrillen, durch kovalente oder andere Bindungskräfte an verschiedenen Punkten, sogenannten Haftpunkten, aneinander haften.


Das Kollagen der erfindungsgemäßen Zusammensetzung kann insbesondere xenogenen Ursprungs sein.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Kollagen bovinen und/oder equinen und/oder porcinen, insbesondere bovinen und/oder equinen, Ursprungs. Das Kollagen equinen Ursprungs ist aufgrund der besonders geringen Transmissibilität von Krankheitserregern besonders bevorzugt.

Der Alkohol kann insbesondere chemisch modifiziert sein. Erfindungsgemäß kann es sich bei dem Alkohol um ein Alkoholderivat, beispielsweise um einen Ester, handeln. Als geeignete Ester kommen gewöhnlich Carbonsäureester in Betracht. Bei dem Alkohol der erfindungsge-
mäßigen Zusammensetzung handelt es sich bevorzugt um einen aliphatischen Alkohol. Der Alkohol kann verzweigt oder unverzweigt sein.


Überraschenderweise wurde von der Anmelderin festgestellt, daß sich Kollagen, insbesondere ein Kollagen, wie es im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschrieben wird, besonders gut in Glycerin dispergieren läßt.

den Vorteil, daß die erfindungsgemässe Zusammensetzung formbar ist, insbesondere nach Art einer Knete oder eines Kitts (putty-like). Die erfindungsgemässe Zusammensetzung läßt sich leicht verarbeiten und während einer chirurgischen Operation leicht handhaben. Die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung ist daher auch gut geeignet, größere Knochengewebdefekte, wie sie beispielsweise nach Tumorentfernungen oder durch schwere Unfälle verursacht auftreten können, zu behandeln.

Weiterhin sind mit besonderem Vorteil krankhafte Veränderungen des Knochengewebes, insbesondere eine abnehmende Dichte des Knochengewebes, beispielsweise wie im Falle der Osteoporose, mit Hilfe der erfindungsgemäßen Zusammensetzung behandelbar.

Besonders bevorzugt wird insbesondere das Produkt COLLOSS® bzw. COLLOSS®E der Anmelderin in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung mit Glycerin verwendet.

In einer weiteren Ausführungsform ist der Alkohol der erfindungsgemäs-
ßen Zusammensetzung ein polymerer Alkohol. In einer besonders be-
vorzugten Ausführungsform ist der Alkohol der erfindungsgemäßen Zu-
sammensetzung Polyethylenglykol (PEG). Erfindungsgemäß ist es ins-
besondere vorgesehen, daß das Polyethylenglykol ein Molekulargewicht
von etwa 200 bis etwa 1.500 g/mol, vorzugsweise von etwa 200 bis etwa
800 g/mol, besitzt. Das Polyethylenglykol hat den Vorteil, daß die erfin-
dungsgemäße Zusammensetzung vorzugsweise nach Art eines putty-
Materials formbar und insbesondere handhabbar ist. Hierbei erweist es
sich als besonders vorteilhaft, daß durch das Polyethylenglykol ein
viskoelastisches bzw. thixotropes Element in die erfindungsgemäße Zu-
sammensetzung eingebracht wird. Die erfindungsgemäße Zu-
sammensetzung wird insbesondere durch Druck bzw. Kneten formbar
und leichter handhabbar. Nach Wegnahme des Drucks verfestigt sich

Erfindungsgemäß ist insbesondere der Einsatz der Produkte COLLOSS® bzw. COLLOSS® E der Anmelderin in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung mit Polyethylen glykol bevorzugt.

In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei dem Alkohol um einen reduzierten Zucker, insbesondere ein reduziertes Mono- und/oder Disaccharid. Ein erfindungsgemäß besonderes vorgesehener Alkohol ist Sorbitol und/oder Mannitol.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform weist die erfindungsgemäße Zusammensetzung mindestens ein weiteres Dispersionsmittel, insbesondere ein flüssiges Dispersionsmittel, auf. Bevorzugt ist Wasser als weiteres Dispersionsmittel. Vorzugsweise ist das Dispersionsmittel eine wässrige Lösung, insbesondere mindestens eines Salzes, vorzugsweise eine physiologische Kochsalzlösung und/oder eine sogenannte Ringerlösung (wässrige Lösung von 9 g/l Natriumchlorid, 0,2 g/l Kaliumchlorid, 0,2 g/l Calciumchlorid und 0,1 g/l Natriumhydrogencarbonat).
Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei dem weiteren Dispersionsmittel um Blut, insbesondere um Eigenblut eines Patienten, beispielsweise Frischblut, gerinnungsgehemmtes Blut oder um eine PRP (platelet rich plasma)-Fraktion aus Blut. Die im Blut bzw. in einer Blutfraktion vorhandenen Bestandteile und Faktoren, insbesondere Blutplättchen und deren freigesetzte Stoffe, können selbst osteogene, d. h. knochen- und/oder knorpelbildende, Eigenschaften aufweisen und insbesondere durch Wechselwirkung mit kollagenen Wirkstoffen eine Induktion und/oder Verstärkung der Osteogenese (Osteoinduktivität und/oder Chondrogenese) bewirken. Insbesondere eignet sich der Einsatz der Produkte COLLOSS® bzw. COLLOSS®E der Anmelderin in derartigen erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, um die Osteogenese zu stimulieren.

Erfindungsgemäß ist es insbesondere vorgesehen, daß, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, der Anteil des Kollagens zwischen 0,5 und 25 Gew.-%, insbesondere zwischen 1 und 15 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 1 und 10 Gew.-%, beträgt.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform weist das Kollagen Wirkstoffe, vorzugsweise als Wirkstoffkomplex, auf. Unter einem Wirkstoffkomplex im Sinne der vorliegenden Erfindung soll eine Kombination von verschiedenen Wirkstoffen verstanden werden.

Bevorzugt weist das Kollagen der erfindungsgemäßen Zusammensetzung osteogene Wirkstoffe auf.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung weist das Kollagen mindestens einen Wirkstoff auf, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Leukotriene, Cytotaktin, Thenasin, Laminin, Fibronektin, Cytokine, vorzugsweise BMP-1, BMP-2, IGF1, TGF β1, FGF und PDGF.


Ferner kann es bevorzugt sein, daß der Wirkstoffkomplex der erfindungsgemäßen Zusammensetzung Zytostatika umfaßt. Dies ist besonders bei krebsartigen Veränderungen im Bereich der Knochen- und/oder Knorpeldefekte und/oder der umliegenden Gewebe vorteilhaft. In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung umfaßt die Zusammensetzung
antimikrobiotische, insbesondere antibiotische, Wirkstoffe, um mögliche Immunabwehrreaktionen im Körper zu vermeiden bzw. zu unterdrücken.

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung können die verschiedenen beispielhaft aufgeführten Wirkstoffe, vorzugsweise im Komplex, auch mit anderen Wirkstoffen, insbesondere synthetisch, vorzugsweise rekombinant, hergestellten Wirkstoffen, kombiniert werden, um besonders vorteilhafte Effekte, insbesondere überadditive bzw. synergistische Effekte, zu erzielen.


In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung ist der Füllstoff porös. Vorzugsweise weist der Füllstoff eine interkonnektierende Porosität auf, d. h. die Porenstruktur


In einer besonders bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei dem Füllstoff um das von der Anmelderin kommerziell vertriebene Material OSSAPLAST®, ein bioresorbierbares und granuliertes β-Tricalciumphosphat mit hoher interkonnektierender Porosität und großer spezifischer Oberfläche.
Ferner ist es möglich, daß Leichtmetalle als Füllstoffe verwendet werden. Vorzugsweise handelt es sich bei den Leichtmetallen um Magnesium, Titan oder Tantal, welche sich aufgrund ihrer Biokompatibilität und leichten Handhabbarkeit besonders eignen. Magnesium und Tantal zeichnen sich weiterhin dadurch aus, daß es sich um bioresorbierbare Metalle handelt.

In einer weiteren Ausführungsform ist die erfindungsgemäße Zusammensetzung vorzugsweise chemisch quervernetzt. Als chemische Quervernetzer kommen insbesondere Carbodiimide, beispielsweise N-(Dimethylaminopropyl)-N′-ethylcarbodiimid (EDC), oder Glutaraldehyd in Betracht.

Ferner kann es vorgesehen sein, daß die erfindungsgemäße Zusammensetzung sterilisiert bzw. in sterilisierter Form vorliegt. Für die Sterilisation eignen sich die üblichen Verfahren. Bevorzugt ist die Sterilisation der erfindungsgemäßen Zusammensetzung durch radioaktive Bestrahlung, vorzugsweise durch Gammabestrahlung, und/oder Ethylenoxidbe gasung.


In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung liegt das Kollagen renaturiert, vorzugsweise nach einer Denaturierung mit Denaturierungsmitteln, beispielsweise mit Guanidin und/oder Guanidiniumhydrochlorid, vor.

Bei dem Produkt COLLOSS® bzw. COLLOSS®E der Anmelderin handelt es sich um einen lyophilisierter Kollagenextrakt der hier beschriebenen Art, der vorzugsweise in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung einsetzbar ist.


So ist der erfindungsgemäß einsetzbare Kollagenextrakt vorzugsweise hergestellt bzw. herstellbar durch
- Pulverisierung von Knochen,
- gegebenenfalls Entfettung mit einem organischen Lösungsmittel,
- Demineralisierung mit Säure, vorzugsweise Salzsäure,
- gegebenenfalls Inkubation mit Chelatbildnern, insbesondere EDTA und/oder TRIS,
- Extraktion mit Guanidin, insbesondere Guanidiniumhydrochlorid,
- Aufreinigung des Extraks und
- gegebenenfalls Formgebung des Extrakts.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung liegt das Kollagen in einer von seiner nativen Struktur verschiedenen Struktur vor.

Wie bereits beschrieben, handelt es sich bei dem bevorzugten Kollagen der erfindungsgemäßen Zusammensetzung um ein Kollagen vom Typ I. Natives Typ I-Kollagen wird aus einzelnen sogenannten α-Kollagenmolekülen gebildet, die vorzugsweise einzelhelikal vorliegen. Aus den Kollagenmolekülen werden weitere Überstrukturen gebildet, die je nach Gewebetyp unterschiedliche Ausprägungen aufweisen. Als eine Grundstruktur, auf der weitere Überstrukturen basieren, weist Kollagen vom Typ I eine Tripelhelix aus drei einzelhelikalen α-Kollagenmolekülen auf. Aus der Tripelhelix als Basis werden die weiteren Überstrukturen, beispielsweise Mikrofibrillen, Kollagenfibrillen sowie Kollagenfasern, gebil-
ophilotiertes Kollagen für die erfindungsgemäße Zusammensetzung verwendet, insbesondere weist das in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung einsetzbare Produkt COLLOSS® bzw. COLLOSS®E der Anmelder in die netzartige Struktur auf.


In einer weiteren Ausführungsform liegt das Kollagen der erfindungsgemäßen Zusammensetzung mindestens teilweise in seiner nativen Struktur vor. In einer weiteren Ausführungsform liegt das Kollagen der erfindungsgemäßen Zusammensetzung vollständig in seiner nativen Struktur vor.

Ferner umfaßt die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung zur Behandlung von Knochen- und/oder Knorpeldefekten, insbesondere zur Herstellung einer Zusammensetzung nach der vorhergehenden Beschreibung, umfassend die Schritte:

- Bereitstellen eines Kollagens tierischen Ursprungs,
- Mischen des Kollagens mit einem hydroxygruppenhaltigen Dispersionsmittel, insbesondere mindestens einem bioverträglichen Alkohol.

In einer erfindungsgemäßen Ausführungsform des Verfahrens wird mindestens ein weiteres Dispersionsmittel, vorzugsweise ein flüssiges Dis-
persismittel, hinzugegeben. Im Falle der von der Anmelderin kommerziell vertriebenen Kollagenextrakte COLLOSS® oder COLLOSS®E handelt es sich um Kollagen, daß im wesentlichen aus unregelmäßig angeordneten Kollagenmolekülen gebildet ist. Vorzugsweise wird eine wäßrige Lösung, beispielsweise eines Salzes, verwendet.

Erfindungsgemäß kann es weiterhin sinnvoll sein, als weitere Dispersionsmittel Blut, vorzugsweise Eigenblut von Patienten, zu verwenden.


Vorzugsweise wird bei der soeben beschriebenen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens als Wirkstoffkomplex enthaltendes Kollagen das Material COLLOSS® oder COLLOSS®E, vorzugsweise COLLOSS®E, verwendet.

Im Falle der Verwendung von COLLOSS® oder COLLOSS®E, vorzugsweise COLLOSS®E, zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung, insbesondere in einem verschließbaren Gefäß, kann es vorteilhaft sein, zusätzlich Kollagen in fester und insbesondere sterilisierter Form, vorzugsweise als Pulver, bereitzustellen. Auf diese Weise können die osteokonduktiven Eigenschaften, d. h. die lasttragenden und/oder volumenstabilisierenden Eigenschaften der erfindungsgemäßen Zusammensetzung zusätzlich erhöht werden. Vorzugsweise handelt
es sich bei dem Kollagen in fester Form um Kollagen vom Typ 1, insbesondere Sehnenkollagen.

Außerdem betrifft die Erfindung einen Kit zur Behandlung von Knochen- und/oder Knorpeldefekten, wobei der Kit mindestens ein Kollagen tierischen Ursprungs und mindestens einen bioverträglichen Alkohol umfaßt. In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform besteht der erfindungsgemäße Kit im wesentlichen aus einem ersten Behältnis und einem zweiten Behältnis, wobei das erste Behältnis Kollagen tierischen Ursprungs und das zweite Behältnis mindestens einen bioverträglichen Alkohol umfaßt.

Vorzugsweise ist der Kit weiter gekennzeichnet durch ein Kollagen und einen bioverträglichen Alkohol, wie sie in mindestens einer der vorhergehenden Ausführungsformen beschrieben sind. Im übrigen wird auf die bisherige Beschreibung verwiesen.

Erfindungsgemäß kann es ferner vorgesehen sein, daß der Kit als Ein- kammer- oder Zweikammerspritze ausgebildet ist. Bevorzugt weist der erfindungsgemäße Kit im Falle einer Zweikammerspritze eine Einrichtung zum Vermischen des Kollagens und des bioverträglichen Alkohols, insbesondere eine Mischdüse, die vorzugsweise auf der Zweikammerspritze aufsteckbar ist, auf.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung eignet sich aufgrund ihrer vorzugsweise putty-artigen Eigenschaften in hervorragender Weise zur Behandlung von auch großräumigen Knochen- und/oder Knorpeldefekten. Durch ihre insbesondere einstellbare Formbeständigkeit eignet sie sich insbesondere zur Behandlung von Defekten mit schwer zugänglichen und auszufüllenden Kavitäten, insbesondere zur Behandlung von Trümmerfrakturen. Diese Vorteile werden durch eine einfache und si-
chere Handhabbarkeit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung für den Anwender, insbesondere den Chirurgen, ergänzt.


Beispiel 1

Es werden ca. 20 mg eines Lyophilisats aus COLLOSS® (Produkt der Anmelderin, dessen Eigenschaften in der Beschreibung erläutert sind) in einer Glasschale vorgelegt. Anschließend werden ca. 0,3 ml Glycerin (wasserfrei) hinzugegeben. Mittels eines sterilen Spatels wird durch Verrühren eine milchige Dispersion hergestellt. Die Dispersion wird in Form einer formbaren, knetartigen Zusammensetzung erhalten. Die formbare Zusammensetzung wird anschließend mit Hilfe des Spatels in eine Spritze mit großer Düsenöffnung überführt und ist damit applizierbar.

Anstelle von COLLOSS® kann auch das in der Beschreibung näher erläuterte Produkt der Anmelderin COLLOSS®E verwendet werden.

Beispiel 2

Es werden verschiedene Dispersionen von jeweils ca. 40 mg eines Lyophilisats aus COLLOSS® (Produkt der Anmelderin, dessen Eigenschaften in der Beschreibung erläutert sind) in jeweils ca. 1 ml PEG 200, PEG 400 und PEG 600 mittels eines sterilen Spatels durch Verrühren hergestellt. Die Dispersionen werden jeweils in Form einer festen Zusammensetzung.

Anstelle von COLLOSS® kann auch das in der Beschreibung näher erläuterte Produkt der Anmelderin COLLOSS®E verwendet werden.
Patentansprüche


2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Kollagen bovinen und/oder equinen und/oder porcinen Ursprungs ist.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Alkohol um einen mehrwertigen Alkohol, vorzugsweise einen zwei- und/oder dreiwertigen Alkohol, handelt.


5. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Alkohol Polyethylenglykol ist.

6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyethylenglykol ein Molekulargewicht von etwa 200 bis etwa 1.500 g/mol, vorzugsweise von etwa 200 bis etwa 800 g/mol, besitzt.

7. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Alkohol um einen
reduzierten Zucker, insbesondere ein reduziertes Mono- und/oder Disaccharid, handelt.


13. Zusammensetzung nach Anspruch 11 oder Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Kollagen mindestens einen Wirkstoff, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Leukotriene, Cytotaktin, Thenascin, Laminin, Fibronektin, Cytokine, vorzugsweise BMP-1, BMP-2, IGF1, TGF β1, FGF und PDGF, aufweist.


18. Zusammensetzung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Kollagen unregelmäßig angeordnete Kollagenfibrillen, vorzugsweise einzelhelikale Kollagenfibrillen, aufweist, insbesondere in Form einer netzartigen Struktur.

19. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung, insbesondere zur Herstellung einer Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, umfassend die Schritte:
   - Bereitstellen eines Kollagens tierischen Ursprungs,
   - Mischen des Kollagens mit einem hydroxygruppenträchtigen Dispersionsmittel, insbesondere mindestens einem bioverträglichen Alkohol.


22. Kit nach Anspruch 21, weiter gekennzeichnet durch ein Kollagen tierischen Ursprungs und mindestens einen Alkohol, wie sie in den Ansprüchen 1 bis 18 definiert sind.