



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: A 61 K 31/785

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

636 012

<p>⑳ Gesuchsnummer: 1625/78</p> <p>㉒ Anmeldungsdatum: 14.02.1978</p> <p>③① Priorität(en): 17.02.1977 US 769491</p> <p>㉔ Patent erteilt: 13.05.1983</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 13.05.1983</p>	<p>⑦③ Inhaber: Merck & Co., Inc., Rahway/NJ (US)</p> <p>⑦② Erfinder: Arthur Franklin Wagner, Princeton/NJ (US)</p> <p>⑦④ Vertreter: E. Blum & Co., Zürich</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

⑤④ **Pharmakologisch annehmbare Gallensäure-Sequestrationsmittelzusammensetzung sowie Verfahren zu deren Herstellung.**

⑤⑦ Eine pharmakologisch annehmbare Gallensäure-Sequestrationsmittelzusammensetzung, die nach der verlängerten Einwirkung feuchter Luft nicht klebt und freifliessend ist, enthält ein im wesentlichen einheitliches Adsorbat aus einem quaternären Ionenpolymer an einem feinverteilten, wasserunlöslichen, festen, pharmakologisch annehmbaren Aggregat mit einem grossen Oberfläche-zu-Masse-Verhältnis.

Die Herstellung der Zusammensetzung erfolgt durch Vermischen des Komponenten in wässriger Lösung, Abdampfen des Wassers und Trocknen des so gebildeten Adsorbats.

Die beschriebene Zusammensetzung kann zur Herabsetzung des Cholesterins im Blut verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Pharmakologisch annehmbare Gallensäure-Sequestrationsmittelzusammensetzung, die nach der verlängerten Einwirkung feuchter Luft nicht klebt und freifliessend ist, gekennzeichnet durch ein im wesentlichen einheitliches Adsorbat aus einem quaternären Ionenpolymer an einem feinverteilten, wasserunlöslichen, festen, pharmakologisch annehmbaren Aggregat mit einem grossen Oberfläche-zu-Masse-Verhältnis.

2. Gallensäure-Sequestrationsmittelzusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen im wesentlichen einheitlichen Adsorbatfilm aus Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio)propyl]-iminio]-trimethylen-dichlorid] und abgerauchtem Siliciumdioxid enthält.

3. Gallensäure-Sequestrationsmittelzusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Dosiereinheiten, z. B. als Tablette oder Kapsel aus Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio)propyl]-iminio]-trimethylen-dichlorid]-abgerauchtes Siliciumdioxid-Adsorbat vorliegt und 150–300 mg Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio)propyl]-iminio]-trimethylen-dichlorid] enthält.

4. Gallensäure-Sequestrationsmittelzusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie etwa gleiche Gewichte an Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio)propyl]-iminio]-trimethylen-dichlorid] und abgerauchtem Siliciumdioxid enthält, dass das Poly[[methyl-(3-trimethylammonio)propyl]-iminio]-trimethylen-dichlorid] in Form eines Films auf der Oberfläche des abgerauchten Siliciumdioxids vorhanden ist und dass die Zusammensetzung auch nach längerer Einwirkung von feuchter Luft nicht klebt und freifliessend ist.

5. Gallensäure-Sequestrationsmittelzusammensetzung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Dosiereinheiten, z. B. als Tablette oder Kapsel vorliegt, die 300–600 mg Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio)propyl]-iminio]-trimethylen-dichlorid]-abgerauchtes Siliciumdioxid-Adsorbat enthält.

6. Verfahren zur Herstellung der nichtklebenden, freifliessenden, pharmakologisch annehmbaren Gallensäure-Sequestrationsmittelzusammensetzung, die ein hygroskopisches quaternäres Ionenpolymer enthält, nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine im wesentlichen einheitliche Suspension aus feinverteiltem, wasserunlöslichem, festem Aggregat, das ein grosses Oberfläche-zu-Masse-Verhältnis besitzt, in einer wässrigen Lösung des quaternären Ionenpolymeren bildet, das Wasser aus der entstehenden Suspension durch Verdampfen entfernt und so das gebildete Adsorbat trocknet.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man eine im wesentlichen einheitliche Suspension aus abgerauchtem Siliciumdioxid in einer wässrigen Lösung aus Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio)propyl]-iminio]-trimethylen-dichlorid] bildet, das Wasser aus dieser Suspension durch Verdampfen entfernt und das so gebildete Adsorbat trocknet.

8. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man eine im wesentlichen einheitliche Suspension aus abgerauchtem Siliciumdioxid in dem 10- bis 50fachen seines Gewichts an Wasser bildet, langsam zu dieser Suspension unter schnellem Rühren eine verdünnte, wässrige Lösung aus Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio)propyl]-iminio]-trimethylen-dichlorid] zugibt und das Wasser aus der entstehenden Suspension bei vermindertem Druck verdampft, während man rührt und die Temperatur des Gemisches bei 25–40 °C hält.

9. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man eine im wesentlichen einheitliche Suspension aus 1 Gew.-Teil abgerauchtem Siliciumdioxid in etwa 25 Gew.-

Teilen Wasser bildet, langsam zu dieser Suspension unter schnellem Rühren eine Lösung zugibt, die etwa 1 Gew.-Teil Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio)propyl]-iminio]-trimethylen-dichlorid] in etwa 8 Gew.-Teilen Wasser enthält, das Wasser aus der entstehenden Suspension bei vermindertem Druck verdampft, während man rührt und die Temperatur unter 40 °C hält, und das entstehende Adsorbat trocknet und mahlt.

Die Erfindung betrifft eine neue, nichtklebende, freifliessende, pharmakologisch annehmbare Zusammensetzung, die quaternäre Ionenpolymere als wirksame Gallensäure-Sequestrationsmittel, wie Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio)propyl]-iminio]-trimethylen-dichlorid], adsorbiert an einem pulverförmigen, festen Aggregat mit einem grossen Oberfläche-zu-Massen-Verhältnis, wie abgerauchtes Siliciumdioxid, enthält. Sie betrifft ebenfalls ein neues Verfahren zur Herstellung solcher Adsorbatzusammensetzungen, bei dem eine im wesentlichen einheitliche Suspension aus feinverteiltem, festem Aggregat in einer wässrigen Lösung aus Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio)propyl]-iminio]-trimethylen-dichlorid] gebildet wird, das Wasser aus der Suspension durch Verdampfen entfernt und das so gebildete Adsorbat getrocknet wird.

Die erfindungsgemässe, pharmakologisch annehmbare Gallensäuresequestrationsmittelzusammensetzung, die auch nach verlängerter Einwirkung feuchter Luft nicht klebt und freifliessend ist, ist dadurch gekennzeichnet, dass sie einen im wesentlichen einheitlichen Adsorbatfilm aus Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio)propyl]-iminio]-trimethylen-dichlorid] an abgerauchtem Siliciumdioxid enthält.

Das Verfahren zur Herstellung der nichtklebenden, freifliessenden, pharmakologisch annehmbaren Gallensäure-Sequestrationsmittelzusammensetzung, die ein hygroskopisches quaternäres Ionenpolymer enthält, ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine im wesentlichen einheitliche Suspension aus feinverteiltem, wasserunlöslichem, festem Aggregat, das ein grosses Oberfläche-zu-Masse-Verhältnis besitzt, in einer wässrigen Lösung des quaternären Ionenpolymeren bildet, das Wasser aus der entstehenden Suspension durch Verdampfen entfernt und das so gebildete Adsorbat trocknet.

Bestimmte, neue Ionenpolymere und insbesondere Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio)propyl]-iminio]-trimethylen-dichlorid] sind als Gallensäure-Sequestrationsmittel hoch wirksam. Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio)propyl]-iminio]-trimethylen-dichlorid] ist jedoch extrem hygroskopisch, zerfliesst schnell, wenn es der Luft ausgesetzt wird, selbst bei relativ niedrigen Feuchtigkeiten, und bildet zuerst ein klebriges, nichthandhabbares Produkt und schliesslich eine Lösung des Polymeren. Diese hygroskopischen Eigenschaften haben bei der Zubereitung von Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio)propyl]-iminio]-trimethylen-dichlorid] ein grosses Problem dargestellt, und selbst wenn solche Zubereitungen unter wasserfreien Bedingungen erfolgen, z. B. durch Einkapselung oder Tablettenbildung, absorbieren die entstehenden Tabletten und Kapseln schnell bei normalen Atmosphärenbedingungen Wasser (die Überzüge solcher Kapseln sind gegenüber Wasser permeabel), und es werden nichtzufriedenstellende, klebrige, backende Produkte erzeugt.

Zusammensetzungen, die im wesentlichen einheitliche, pulverförmige Gemische aus Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio)propyl]-iminio]-trimethylen-dichlorid] mit verschiedenen, pharmakologisch annehmbaren, festen Trägern enthalten, wie gepulvertes Siliciumdioxid, Stärke, Talk, Cellulose und Kaolin, sind, wenn sie durch gutes trockenes Ver-

mischen der Komponenten (wie in einer Kugelmühle) unter im wesentlichen wasserfreien Bedingungen hergestellt werden, in ihren Eigenschaften klebrig und werden im allgemeinen nach relativ kurzer Lufteinwirkung bei 25%iger relativer Feuchtigkeit klebrig und backen zusammen.

Es wurde nun gefunden, dass im wesentlichen nichtklebende, pulverförmige Poly-[[methyl-(3-trimethylammoniopropyl)-iminio]-trimethylen-dichlorid]-Adsorbatzusammensetzungen bzw. -zubereitungen, die freifliessend und nicht-zusammenbackend bzw. nichtklebend selbst nach verlängertem Kontakt mit feuchter Luft von 76% relativer Feuchtigkeit verbleiben, hergestellt werden können, indem man eine im wesentlichen einheitliche Suspension aus feinverteiltem, festem Aggregat, bevorzugt abgerauchtem Siliciumdioxid in Mikrongrösse, in einer wässrigen Lösung aus Poly-[[methyl-(3-trimethylammoniopropyl)-iminio]-trimethylen-dichlorid] herstellt, das Wasser aus der Suspension entfernt und die so gebildete Adsorbatzusammensetzung trocknet.

Abgerauchtes Siliciumdioxid wird vorzugsweise hergestellt, indem man Siliciumtetrachlorid in einer Flamme aus Wasserstoff und Sauerstoff unter Bildung primärer, sphärischer Teilchen brennt, die, während sie noch semi-geschmolzen sind, zu Klumpen solcher Teilchen schmelzen, die als Aggregate bezeichnet werden, wobei sich diese Aggregate während des weiteren Abkühlens und Sammelns physikalisch unter Bildung von Agglomeraten verwirren. Die letzteren können sich bei der Dispersion in einer wässrigen Lösung unter erneuter Bildung von Aggregaten wieder entwirren. So hergestelltes abgerauchtes Siliciumdioxid wird in Form eines leichten, flockenartigen, reinen weissen, nicht-toxischen, pharmakologisch annehmbaren Pulvers, das von der US-Gesundheitsbehörde (FDA) für die Verwendung als direkter Nahrungsmittelzusatzstoff zugelassen ist, unter dem Warenzeichen BCab-O-Sil von Cabot Corporation, 125 High Street, Boston, Massachusetts, verkauft. Ein ähnliches, nichttoxisches, von der US-Gesundheitsbehörde (FDA) zugelassenes, mikronisiertes, synthetisches Siliciumdioxid wird unter dem Warenzeichen SYLOID silica aerogel von W. R. Grace and Co., Davison Chemical Division, Charles and Baltimore Streets, Baltimore, Maryland, verkauft.

Es ist im allgemeinen bevorzugt, etwa gleiche Gewichte, auf Trockenbasis, von abgerauchtem Siliciumdioxid und Poly-[[methyl-(3-trimethylammoniopropyl)-iminio]-trimethylen-dichlorid] zu verwenden, obwohl im wesentlichen nichtklebende Adsorbatzusammensetzungen erzeugt werden, wenn man ein Gewichtsverhältnis von etwa 40 Teilen abgerauchtes Siliciumdioxid zu 60 Teilen Polymer verwendet. Abgerauchtes Siliciumdioxid-Polymer-Adsorbate, die bis zu 75% abgerauchtes Siliciumdioxid enthalten, sind ähnlich nichtklebend und als Gallensäuresequestrationsmittel wirksam. Sie werden jedoch im allgemeinen wegen ihres erhöhten Anteils an abgerauchtem Siliciumdioxidmaterial nicht verwendet.

Das Verfahren zur Herstellung dieser Adsorbatzusammensetzungen wird im allgemeinen durchgeführt, indem man zuerst eine im wesentlichen einheitliche Suspension aus abgerauchtem Siliciumdioxid in etwa dem 10- bis 50fachen seines Gewichts Wasser bildet und langsam zu dieser Suspension unter schnellem Rühren eine verdünnte (bevorzugt etwa 5%ige), wässrige Lösung aus Poly-[[methyl-(3-trimethylammoniopropyl)-iminio]-trimethylen-dichlorid] zugeibt. Die Rate der Zugabe wird im allgemeinen so eingestellt, dass die Zugabe in etwa 5 bis 15 Minuten beendet ist, und die entstehende, milchige Suspension wird heftig während einer kurzen Zeit, z. B. etwa 5 bis 15 Minuten, gerührt. Die Suspension kann dann bei vermindertem Druck zur Trockene unter Rühren und Halten der Temperatur im Bereich

von 25–40 °C eingedampft werden. Die Temperatur sollte während dieser Verdampfungsstufe 50 °C nicht überschreiten, da eine gewisse Verfärbung des Polymeren über dieser Temperatur auftreten kann. Die zurückbleibende, pulverförmige Siliciumdioxid-Polymer-Adsorbatzusammensetzung wird dann gewöhnlich im Vakuum bei einer Temperatur von 25–40 °C getrocknet.

Es ist ein bevorzugtes Merkmal der vorliegenden Erfindung, dass es nicht erforderlich ist, isolierte, feste Polymere für die Herstellung der verdünnten, wässrigen Lösung aus Poly-[[methyl-(3-trimethylammoniopropyl)-iminio]-trimethylen-dichlorid], das bei dem obigen Verfahren zur Herstellung der abgerauchten Siliciumdioxid-Polymer-Adsorbatzusammensetzung verwendet wird, einzusetzen. Stattdessen kann die wässrige Polymerisationsreaktionslösung selbst bei diesem Verfahren verwendet werden; dadurch wird die Isolierung, das Trocknen und die Lagerung des stark hygroskopischen Poly-[[methyl-(3-trimethylammoniopropyl)-iminio]-trimethyl-dichlorids] vermieden. Dieses bevorzugte Verfahren ermöglicht die direkte Herstellung aus wässriger Polymerisationsreaktionslösung der gewünschten Poly-[[methyl-(3-trimethylammoniopropyl)-iminio]-trimethylen-dichlorid]-abgerauchtes Siliciumdioxid-Adsorbatzusammensetzung in nichtklebender Form, die für die pharmazeutische Zubereitung bzw. Verwendung geeignet ist.

Diese Poly-[[methyl-(3-trimethylammoniopropyl)-iminio]-trimethylen-dichlorid]-abgerauchtes Siliciumdioxid-Adsorbatzusammensetzungen zeichnen sich dadurch aus, dass das Polymer, wie durch mikroskopische Prüfung gezeigt wird, einen dünnen Film auf der Oberfläche des abgerauchten Siliciumdioxids bildet, im Gegensatz zu Zusammensetzungen, die durch trockenes Vermischen der Komponenten erzeugt werden, worin die Poly-[[methyl-(3-trimethylammoniopropyl)-iminio]-trimethylen-dichlorid]-Komponente, obgleich sie innigst mit dem abgerauchten Siliciumdioxid assoziiert ist, in Form einzelner Körnchen vorhanden ist. Wie man aus den beobachteten Strukturen und der notwendigerweise grösseren Oberfläche, die von dem Polymerfilm in den abgerauchtes Siliciumdioxid-Polymer-Adsorbatzusammensetzungen eingenommen wird, erwarten könnte, ist die Hygroskopizität der Adsorbatzusammensetzungen wesentlich grösser als die einer Zusammensetzung, die durch trockenes Vermischen der Komponenten hergestellt wird, wo das Polymer in Form diskreter Körnchen vorliegt. Es ist in der Tat überraschend, dass trotz dieser grösseren Hygroskopizität die erfindungsgemässen abgerauchtes Siliciumdioxid-Poly-[[methyl-(3-trimethylammoniopropyl)-iminio]-trimethylen-dichlorid]-Adsorbatzusammensetzungen vollständig nichtklebend, nichtbackend und freifliessend bleiben, selbst nach mehrtägiger Einwirkung feuchter Luft mit einer relativen Feuchtigkeit von 76%, wohingegen die Zusammensetzungen, die durch trockenes Vermischen der gleichen Komponenten erzeugt werden, schon nach wenigen Stunden kleben und zusammenbacken, wenn sie feuchter Luft mit einer relativen Feuchtigkeit von 35% ausgesetzt sind.

Eine wirksame Erniedrigung der Cholesterinblutgehalte wird durch orale Verabreichung bemerkenswert kleiner Dosis-einheiten der erfindungsgemässen Poly-[[methyl-(3-trimethylammoniopropyl)-iminio]-trimethylen-dichlorid]-abgerauchtes Siliciumdioxid-Adsorbatzusammensetzungen ermöglicht. Dadurch wird eine Flexibilität der Zubereitungen möglich, wie sie früher nicht verfügbar war. Diese Poly-[[methyl-(3-trimethylammoniopropyl)-iminio]-trimethylen-dichlorid]-abgerauchtes Siliciumdioxid-Zusammensetzungen sind leichte, flockenartige, pulverförmige Pulver und werden geeigneterweise als solche verwendet oder sie können geeigneten Mengen bekannter pharmazeutisch annehmbarer Bin-

demittel und/oder zusätzlicher, fester Trägermittel, wie Stärke, Gelatine, Zucker, wie Glucose und Lactose, Methylcellulose, natürlich und synthetisch, Talk, synthetische Gummis u. ä., vermischt werden. Die Zusammensetzungen werden bevorzugt zu Dosisinheitsformen, wie Tabletten oder gefüllte Gelatinekapseln, verarbeitet oder gegebenenfalls können vorbestimmte Dosen in einer Folie oder einem Papierumschlag eingeschlossen werden, die bzw. der leicht geöffnet werden kann und zu geniessbaren Flüssigkeiten, wie Obstsaften oder anderen Getränken, zugegeben werden. Die Einheitsdosis kann ebenfalls zur Ergänzung Vitamine und Mineralien enthalten. Die Einheitsdosiszusammensetzung kann 10–99 Gew.-% Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio-propyl)-iminio]-trimethylen-dichlorid]-abgerauchtes Siliciumdioxid-Adsorbatzusammensetzung und als Rest Trägerstoffe, Geschmacks- bzw. Aromamittel, Verdünnungsmittel, Fließmittel u. ä. enthalten. In solcher Einheitsdosis kann das aktive Polymer 100 mg bis zu 10 g in Pulverpackungen ausmachen.

Für die leichtere Verabreichung ist es bevorzugt, Tabletten oder Kapseln zu verwenden, die 300–600 mg Adsorbatzusammensetzungen enthalten, die gleiche Mengen an abgerauchtem Siliciumdioxid und Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio-propyl)-iminio]-trimethylen-dichlorid] enthalten. Solche Einheitsdosiszusammensetzungen ergeben somit etwa 150–300 mg Gallensäure-Sequestrationspolymer, Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio-propyl)-iminio]-trimethylen-dichlorid]. Eine Kapsel oder Tablette, die 600 mg der adsorbierenden Zusammensetzung enthält und die viermal am Tag genommen wird, ergibt somit eine tägliche Dosis von 1,2 g Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio-propyl)-iminio]-trimethylen-dichlorid]. Mehrfache Dosen, z. B. zwei oder drei Tabletten oder Kapseln, können gegebenenfalls zu jedem Zeitpunkt eingenommen werden. Bei Tabletten kann gegebenenfalls ein Kunststoffilm zum Abdichten der Tabletten gegenüber Feuchtigkeit und zur Maskierung des Geschmacks von Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio-propyl)-iminio]-trimethylen-dichlorid] in an sich bekannter Weise aufgebracht werden. Ein enterischer Überzug, wie aus Fetten, Fettsäuren, Wachsen und ihren Gemischen, Schellack, mit Ammoniak behandeltem Schellack und Cellulosesäurephthalaten, kann ebenfalls nach an sich bekannten und bewährten Verfahren aufgebracht werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

Ein Gemisch aus etwa 40 g abgerauchtem Siliciumdioxid und 1100 ml Wasser wird heftig gerührt, bis eine dünne, klumpenfreie, im wesentlichen einheitliche Suspension erhalten wird. Diese Suspension wird gerührt, während langsam eine Lösung aus 40 g wasserfreiem Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio-propyl)-iminio]-trimethylen-dichlorid] in 300 ml Wasser zugegeben wird. Die entstehende Suspension wird bei vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, und das restliche Adsorbat wird im Vakuum während einer Zeit von etwa 15 h getrocknet und vermahlen; man erhält

etwa 85 g eines weissen, flockenartigen, freifliessenden nichtklebenden Pulvers, das etwa 5% adsorbierte Feuchtigkeit enthält. Bei dreitägiger Einwirkung von feuchter Luft mit einer relativen Feuchtigkeit von 76% verbleibt dieses Adsorbat freifliessend und backt nicht zusammen.

Beispiel 2

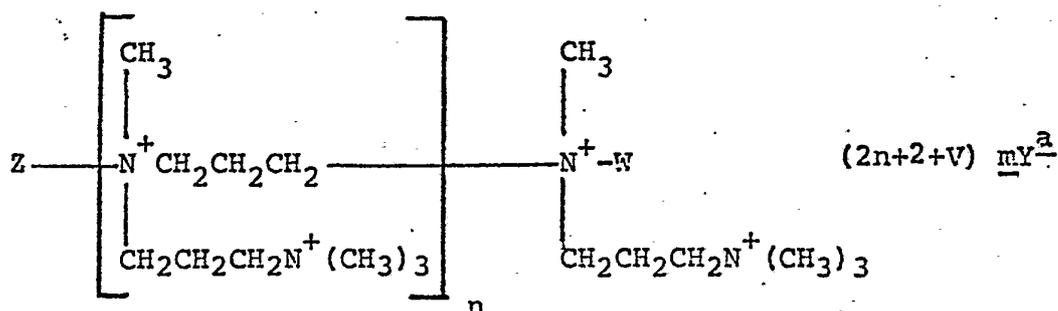
Ein Gemisch aus 122,61 mg abgerauchtem Siliciumdioxid wird unter Verwendung einer Hochgeschwindigkeitsrührvorrichtung in 5 ml Wasser suspendiert. Eine Lösung, die 121,1 mg wasserfreies Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio-propyl)-iminio]-trimethylen-dichlorid] in 3 ml Wasser enthält, wird langsam zugegeben, während man weiterrührt. Die entstehende, milchige Suspension wird im Vakuum zur Trockene eingedampft, und das restliche Adsorbat wird weiter im Vakuum getrocknet; man erhält eine abgerauchtes Siliciumdioxid-Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio-propyl)-iminio]-trimethylen-dichlorid]-Zusammensetzung in Form eines flockigen, weissen, freifliessenden, nichtbackenden, pulverförmigen Adsorbats, das beim Aussetzen der Laboratmosphäre (relative Feuchtigkeit etwa 35%) während einer Zeit von 15 h seine freifliessenden und nichtzusammenbackenden Eigenschaften vollständig beibehält.

Beispiel 3

Ein Gemisch aus 1,34 g abgerauchtem Siliciumdioxid wird unter Verwendung einer Hochgeschwindigkeitsrührvorrichtung in 60 ml Wasser suspendiert. Eine Lösung, die 1,34 g wasserfreies Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio-propyl)-iminio]-trimethylen-dichlorid] in 30 ml Wasser enthält, wird langsam unter weiterem Rühren zugegeben. Die entstehende, milchige Suspension wird etwa eine halbe Stunde heftig gerührt und dann im Vakuum zur Trockene eingedampft. Das restliche Adsorbat wird weiter im Vakuum getrocknet; man erhält etwa 2,5 g abgerauchtes Siliciumdioxid-Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio-propyl)-iminio]-trimethylen-dichlorid]-Zusammensetzung in Form eines flockigen, weissen, freifliessenden, nichtbackenden, pulverförmigen Adsorbats. Dieses Material verbleibt nach längerer Einwirkung von Luft mit 76%iger relativer Feuchtigkeit freifliessend und klebt nicht zusammen.

Das Poly-[[methyl-(3-trimethylammonio-propyl)-iminio]-trimethylen-dichlorid], das als Gallensäure-Sequestrationspolymerkomponente der in den vorhergehenden Beispielen beschriebenen Adsorbatzusammensetzungen verwendet wird, wie auch andere quaternäre Ionenpolymer und pharmakologisch annehmbare Salze, die ebenfalls als Polymerkomponente in solchen Adsorbatzusammensetzungen verwendet werden können, können nach verschiedenen Verfahren hergestellt werden, wie in der DT-PS 2 617 524 und der DT-PS 2 427 938 beschrieben.

Die chemische Struktur der Polymerkomponenten, die bei der vorliegenden Erfindung als «quaternäre Ionenpolymere» bezeichnet werden und in denen das Anion und die Endgruppierungen variieren können, entsprechend dem verwendeten Syntheseverfahren, kann durch die folgende Formel



dargestellt werden, in der

n die Anzahl der sich wiederholenden Einheiten in dem Polymer bedeutet,

Y ein mono- oder polyvalentes, pharmakologisch annehmbares Anion bedeutet,

a die anionische Ladung an Y bedeutet,

m den reziproken Wert von a bedeutet,

W Propyl, Hydroxypropyl, Allyl oder ein Alkoxypropyl, wie Äthoxypropyl oder Methoxypropyl bedeutet oder W für Halogenpropyl (wie Chlorpropyl, Brompropyl oder Jodpropyl) steht, das bevorzugt durch Umsetzung mit Ammoniak in eine primäre Ammonio-
propylgruppe oder durch Umsetzung mit einem Amin in eine sekundäre, tertiäre oder quaternäre Ammonio-
propylgruppe überführt wird, z. B. eine Alkylammonio-
propylgruppe, wie Methylammonio-
propyl, oder eine Dialkylammonio-
propylgruppe, wie Dimethyl-

ammonio-
propyl, oder eine Trialkylammonio-
propylgruppe, wie Trimethylammonio-
propyl,

Z Allyl, N-Trimethylammonio-
propyl-N-methyl-3-
aminopropyl oder N-Trimethylammonio-
propyl-N,N-di-
methyl-3-ammonio-
propyl bedeutet oder Z für Halogen-
propyl (wie Chlorpropyl, Brompropyl oder Jodpropyl) steht, das bevorzugt durch Umsetzung mit Ammoniak in eine primäre Ammonio-
propylgruppe oder durch Umsetzung mit einem Amin in eine sekundäre, tertiäre oder quaternäre Ammonio-
propylgruppe überführt wird, z. B. eine Alkyl-
ammonio-
propylgruppe, wie Methylammonio-
propyl, eine Dialkylammonio-
propylgruppe, wie Dimethylammonio-
propyl, oder eine Trialkylammonio-
propylgruppe, wie Tri-
methylammonio-
propyl, und

V die Anzahl der positiv geladenen Stickstoffatome (N^+) in den W- und Z-Gruppen bedeutet.