

含锰的化合物在降低哺乳动物个体的尿酸水平中的用途

技术领域

- 5 本申请总体上涉及含锰的化合物在降低哺乳动物个体的尿酸水平中的用途，特别是涉及不溶性含锰的化合物在制备用于预防和/或治疗哺乳动物个体的血液和/或消化道中尿酸水平升高或与血液和/或消化道中尿酸水平升高相关的疾病或病症的药物中的用途以及用于此用途的药物组合物、药盒和有关的疾病或病症的预防和/或治疗方法。

10 背景技术

- 尿酸是一种分子式为 $C_5H_4N_4O_3$ 的含有氮和氧的杂环化合物，是嘌呤在体内的最终代谢产物。与血液和/或血清中尿酸水平异常升高相关的病症主要包括高尿酸血症、痛风及其并发症，如痛风性关节炎(伴有或不伴有痛风石)、痛风性尿路结石(即痛风性尿石病)、痛风性肾病(即尿酸盐肾病)以及这些疾病的后遗症。高尿酸血症与发展成痛风的风险增加的风险相关。个体的高尿酸血症的程度越严重、持续时间越长，发展成痛风的风险也越高。除痛风性关节炎之外，慢性高尿酸血症可以导致尿酸盐晶体在泌尿道、肾实质和软组织中沉积，从而分别导致痛风性尿石病、痛风性肾病和软组织痛风石。

- 20 目前，临床上对高尿酸血症或痛风的治疗手段主要包括施用降低尿酸的血液浓度的药物。此外，急性痛风的症状可以通过施用抗炎药来控制。这类药物主要用于抗炎，但不能提供降低尿酸水平的效果。将个体的血液和/或血清中的尿酸水平降低到正常范围，可减少急性痛风的复发率并预防其它与尿酸水平升高相关的疾病或病症。迄今为止，
25 仍有许多患者在接受现有药物的标准治疗后仍不能有效控制尿酸水平。此外，许多目前可获得的高尿酸血症或痛风的治疗药物与多种有害副作用相关。

个体的血液和/或血清中的尿酸水平取决于通过摄入食物或饮料所获得的嘌呤的量、体内的尿酸产生的量和通过尿液或消化道排泄的尿酸的量之间的平衡。对于尿酸在体内的产生而言，约有 80%的尿酸来自于体内的自身合成，而仍有约 20%的尿酸通过肠道摄入的方式进入体内(Current hypertension reports, 2016, 18(10): 1-6.)。部分高尿酸血症患者由于饮食习惯和肠道病变等因素的影响而导致肠道尿酸摄入有所增加。另一方面，对于尿酸在体内的排泄而言，在正常人中，约有 70%的尿酸通过肾脏排泄，而仍有约 30%的尿酸通过肠道排泄。对于慢性肾病的患者来说，由于肾脏清除尿酸的能力下降，通过肠道排泄尿酸成为了尿酸排泄的主要途径(Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 2020, 20(18): 1857-1866.)。可见，通过在消化道中清除尿酸，可能有助于降低个体体内的尿酸含量。另一方面，仅在消化道局部发挥作用的药物(例如治疗高钾血症等的药物 Veltassa 和 Lokelma)不被吸收入血，不会引发系统性副作用，因而具有很好的安全性。因此，开发一款基于在消化道中清除尿酸的机理的降尿酸药物具有重要意义，将成为现有降尿酸药物的很好的补充。

发明内容

本申请至少部分基于发明人出乎意料地发现含锰的化合物具有优异的吸附和/或清除尿酸(包括其盐，例如尿酸单钠)的有利性质，并且与现有技术中已知的具有吸附性能的材料相比，含锰的化合物的这种对尿酸(包括其盐，例如尿酸单钠)的吸附和/或清除作用不受、基本不受或较少地受到哺乳动物的消化道中存在的各种物质(包括但不限于消化液如胃液、小肠液和食糜)的影响。此外，发明人还出乎意料地发现含锰的化合物可以以非常高的口服安全剂量施用而不会引起不可接受的副作用，从而具有合乎需要的安全性谱。基于以上发现，在下文提供了满足上述以及其它需求的技术方案。

在一个方面中，本公开提供了不溶性含锰的化合物在制备用于预防和/或治疗哺乳动物个体的血液和/或消化道中尿酸水平升高或与血

液和/或消化道中尿酸水平升高相关的疾病或病症的药物中的用途。

在另一个方面中，本公开提供了含锰的化合物在制备用于吸附哺乳动物的消化道中的尿酸的药物中的用途。

在另一个方面中，本公开提供了一种用于预防和/或治疗哺乳动物
5 个体的血液和/或消化道中尿酸水平升高或与血液和/或消化道中尿酸水平升高相关的疾病或病症的药物组合物，其中所述药物组合物包含不溶性含锰的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

在另一个方面中，本公开提供了药盒，其包含：(i) 根据本公开所述的任一种药物组合物；和(ii) 药品说明书和/或药品标签。

10 在另一个方面中，本公开提供了一种用于预防和/或治疗哺乳动物个体的血液和/或消化道中尿酸水平升高或与血液和/或消化道中尿酸水平升高相关的疾病或病症的方法，其包括向有此需要的个体施用有效量的不溶性含锰的化合物。

在另一个方面中，本公开提供了一种用于预防和/或治疗哺乳动物
15 个体的血液中尿酸水平升高或与血液中尿酸水平升高相关的疾病或病症的方法，其包括在延长的时段中向有此需要的个体施用有效量的不溶性含锰的化合物。

在另一个方面中，本公开提供了一种用于在哺乳动物个体中维持血液中尿酸水平的方法，其包括在延长的时段中向有此需要的个体施
20 用有效量的不溶性含锰的化合物。

在另一个方面中，本公开提供了一种包含氧化锰的药物组合物，其中所述氧化锰的量足以使得血液和/或血清尿酸水平高于 360 μ mol/L 或 420 μ mol/L 至少约 10%的哺乳动物个体中的血液和/或血清尿酸水平在施用所述药物组合物之后 24 小时内降低至少约 5%。

25 在另一个方面中，本公开提供了一种药物组合物，其被配制为用于口服施用于哺乳动物个体的至少一个固体剂量单元，其中所述固体

剂量单元包含氧化锰, 并且其中所述氧化锰在模拟空腹小肠液(FaSSIF)或模拟进食小肠液(FeSSIF)测定中测得的尿酸清除容量与同等条件下的活性炭测得的尿酸清除容量相比高至少约 100mg/g。

下文详细示出和描述了本公开的说明性实施方案, 从其中本领域技术人员将显而易见本公开的其它方面和优点。如本领域技术人员所将认识到的, 所附的附图和说明都是示例性的, 而非限制性的。

附图说明

通过参考下文中详细描述示例性实施方案和附图, 将能够更好地理解本申请所涉及的发明的特点和优势。以下是对说明书所附的各个附图的信息进行的简要说明。应理解, 附图是说明性的, 而不构成对本申请所涉及的发明的任何方面的限制。

图 1 显示的是在根据实施例 2 的 2.1 节所述的模拟肠液(SIF)测定中测得的各试验物质的尿酸清除容量(mg/g)和尿酸清除率(%)。

图 2 显示的是在根据实施例 2 的 2.2 节所述的模拟肠液(SIF)测定中测得的各试验物质的尿酸清除率(%)。

图 3 显示的是在根据实施例 2 的 2.3 节所述的模拟肠液(SIF)测定中测得的各试验物质的尿酸清除率(%)随混合时间变化的曲线。

图 4 显示的是在根据实施例 2 的 2.4 节所述的模拟肠液(SIF)测定中测得的各试验物质的尿酸清除容量(mg/g)。

图 5 显示的是在根据实施例 2 的 2.5 节第一部分所述的模拟肠液(SIF)测定中测得的各试验物质在不同尿酸浓度(μM)下的尿酸清除容量(mg/g)。

图 6 显示的是在根据实施例 2 的 2.5 节第一部分所述的模拟空腹小肠液(FaSSIF)测定中测得的各试验物质在不同尿酸浓度(μM)下的尿酸清除容量(mg/g)。

图 7 显示的是在根据实施例 2 的 2.5 节第一部分所述的模拟进食小

肠液(FeSSIF)测定中测得的各试验物质在不同尿酸浓度(μM)下的尿酸清除容量(mg/g)。

图 8 显示的是在根据实施例 2 的 2.5 节第二部分所述的模拟肠液(SIF)测定中测得的各试验物质在不同尿酸浓度(μM)下的尿酸清除容量
5 (mg/g)。

图 9 显示的是在根据实施例 2 的 2.5 节第二部分所述的模拟肠液(SIF)测定中测得的各试验物质在不同尿酸浓度(μM)下的尿酸清除率(%)。

图 10 显示的是在根据实施例 2 的 2.5 节第二部分所述的模拟空腹
10 小肠液(FaSSIF)测定中测得的各试验物质在不同尿酸浓度(μM)下的尿酸清除容量(mg/g)。

图 11 显示的是在根据实施例 2 的 2.5 节第二部分所述的模拟空腹小肠液(FaSSIF)测定中测得的各试验物质在不同尿酸浓度(μM)下的尿酸清除率(%)。

图 12 显示的是在根据实施例 2 的 2.5 节第二部分所述的模拟进食
15 小肠液(FeSSIF)测定中测得的各试验物质在不同尿酸浓度(μM)下的尿酸清除容量(mg/g)。

图 13 显示的是在根据实施例 2 的 2.5 节第二部分所述的模拟进食
20 小肠液(FeSSIF)测定中测得的各试验物质在不同尿酸浓度(μM)下的尿酸清除率(%)。

图 14 显示的是在根据实施例 2 的 2.6 节所述的猪肉酶解液测定中测得的各试验物质的尿酸清除容量(mg/g)。

图 15 显示的是在根据实施例 2 的 2.7 节所述的食物酶解液测定中测得的各试验物质的尿酸清除容量(mg/g)。

图 16 显示的是在根据实施例 2 的 2.8 节所述的模拟肠液(SIF)测定
25 中测得的各试验物质的尿酸清除容量(mg/g)。

图 17 显示的是在根据实施例 2 的 2.9 节所述的模拟肠液(SIF)测定中测得的各试验物质的尿酸清除容量(mg/g)。

图 18 显示的是在根据实施例 2 的 2.9 节所述的模拟肠液(SIF)测定中测得的各试验物质的尿酸清除率(%)。

5 图 19 显示的是在根据实施例 2 的 2.10 节所述的 12 次模拟肠液(SIF)测定中测得的试验物质的各次测定的尿酸清除容量(mg/g)的测量值和 12 次累计尿酸清除容量(mg/g)。

图 20 显示的是在根据实施例 4 的 4.4.2 节所述的氧嗪酸钾和腺嘌呤诱导的高尿酸血症模型小鼠实验中测得的各组小鼠的 24 小时内经尿液排泄的尿酸的量(mg/天)。

图 21 显示的是在根据实施例 4 的 4.4.3 节所述的尿酸诱导的高尿酸血症模型小鼠实验中测得的各组小鼠的血清尿酸水平(μM)随时间变化的曲线。

图 22 显示的是在根据实施例 4 的 4.4.4 节所述的氧嗪酸钾和次黄嘌呤诱导的高尿酸血症模型小鼠实验中测得的各组小鼠的血清尿酸水平(μM)。

图 23 显示的是在根据实施例 4 的 4.4.5 节所述的氧嗪酸钾和尿酸诱导的高尿酸血症模型小鼠实验中测得的各组小鼠的血清尿酸水平(μM)。

20

具体实施方式

下面公开了本申请所涉及的发明的多种示例性实施方案或实施例。应理解，这些实施方案或实施例仅仅是说明性的，而并非对本申请所涉及的发明的保护范围构成限制。在不脱离本公开的内容的精神的情况下，本领域技术人员将会想到这些示例性实施方案或实施例的许多变化、改变和替换。应当理解，这些经过变化、改变或替换而得到的

实施方案或实施例也落在了本申请的保护范围之内。

在说明书引用了出版物、专利和专利申请的情况下，所有被引用的出版物、专利和专利申请均通过引用全文并入本文，其程度如同具体地且单独地指出每篇单独的出版物、专利或专利申请均通过引用而全文并入本文。在通过引用并入的出版物、专利和专利申请与说明书中
5 包含的公开内容相抵触的程度上，以本说明书的解释和/或描述为准。

在说明书提及了数值范围的情况下，应理解，本公开中所提及的所有数值范围均表示包括该范围的两个端点(即上限和下限)、该范围内的所有数值(特别是整数)以及由这些数值(特别是整数)形成的子范围。
10 围。

定义

如本文通篇中所使用的，单数形式“一种”、“一个”、“所述”和“该”也包括复数指代物，除非上下文另外明确指出。另外，在没有具体描述某种指代物是单数还是复数的情况下，本申请既包括单数指代物，
15 也包括复数指代物。

如本文通篇中所使用的，术语“多种/多个”是指大于一种/一个，其包括但不限于两种/两个、三种/三个、四种/四个、五种/五个、六种/六个等等。

如本文通篇中所使用的，术语“包括”、“包含”、“具有”、“含有”及其变体旨在表示开放式的过渡性短语、术语或词语，其不排除额外步骤、物质或结构的可能性。当使用此类术语来描述本公开的某种药物、药物组合物、药盒、用途或方法等时，其也涵盖所述药物、药物组合物、药盒、用途或方法等是由所列举的要素或元素组成的情况。
20 在本公开的上下文中，术语“由……组成”表示除所列举的要素或元素以外，所述主题物质或方法中不存在未列举的要素或元素(例如步骤、物质或结构等)。
25

如本文通篇中所使用的，术语“任选”表示随后描述的要素或事件可

以存在/发生或可以不存在/不发生,并且同时包括要素或事件存在/发生和不存在/不发生两种情况。

如本文通篇中所使用的,术语“约”是指大约(approximately)、在.....的附近(in the region of)、粗略地(roughly)或左右(around),用于表示所描述的特征是在给定值的本领域普通技术人员可接受的误差范围内。
5 当术语“约”当用于指涉数值时,其用于指示该列举数值 $\pm 20\%$ 的范围内的任一数值。在一些实施方案中,术语“约”可用于涵盖特定值 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 或 $\pm 0.1\%$ 的范围内的任一数值。

如本文通篇中所使用的,术语“含锰的化合物”是指由锰和任何其它一种或多种元素(通常以固定的质量比)通过化学键(即,构成化合物的原子或离子之间相结合的作用力,包括但不限于共价键和离子键)结合在一起
10 的化学物质。

如本文通篇中所使用的,术语“不溶性含锰的化合物”是指在生理条件下不溶于水和/或消化道液体(包括但不限于胃液、小肠液、大肠液、胰液和/或胆汁)或者在其中溶解度极低的含锰的化合物。本公开所述的不溶性含锰的化合物可通过在约 37°C 和约 1 个大气压下测量含锰的化合物在 1 mL 水或消化道液体的模拟物(包括但不限于模拟肠液(SIF)、模拟空腹小肠液(FaSSIF)或模拟进食小肠液(FeSSIF))中达到饱和状态时所溶解的质量来鉴定。当含锰的化合物在上述条件下溶解的质量小
15 于约 $100\text{ }\mu\text{g}$,例如小于约 $75\text{ }\mu\text{g}$ 、 $50\text{ }\mu\text{g}$ 、 $40\text{ }\mu\text{g}$ 、 $30\text{ }\mu\text{g}$ 、 $25\text{ }\mu\text{g}$ 、 $20\text{ }\mu\text{g}$ 、 $15\text{ }\mu\text{g}$ 、 $10\text{ }\mu\text{g}$ 、 $5\text{ }\mu\text{g}$ 、 $1\text{ }\mu\text{g}$ 、 750 ng 、 500 ng 、 400 ng 、 300 ng 、 250 ng 、 200 ng 、 150 ng 、 100 ng 、 75 ng 、 50 ng 、 40 ng 、 30 ng 、 25 ng 、 20 ng 、 15 ng 、 10 ng 、 5 ng 或 1 ng 时,可视为本公开所述的“不溶性含锰的化合物”。另一方面,“不溶性含锰的化合物”也可以通过其生理惰性,即基本上不能通过在胃肠道(即消化道)中吸收进入血液循环和/或在给药后基本上不与体内的周围物质或组织发生化学作用来表征。例如,“不溶性含锰的化合物”可以
20 是通过在胃肠道中吸收进入血液循环的量小于给药剂量的约 20% ,例如小于给药剂量的约 15% 、 10% 、 5% 、 4% 、 3% 、 2% 、 1% 、 0.5% 、 0.1% 、

0.05%、0.02%或 0.01%的含锰的化合物和/或在给药后不与体内的周围物质或组织发生化学作用或仅有小于给药剂量的约 20%，例如小于给药剂量的约 15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、0.02%或 0.01%与体内的周围物质或组织发生化学作用的含锰的化合物。不受理论所限，由于其生理惰性以及不溶性，本申请的不溶性含锰化合物给药量的至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或者 99%从体内排出。作为非限制性实例，所述不溶性含锰的化合物选自氧化锰、硫化锰、碳酸锰、硅酸锰、硼酸锰、铁氰酸锰、草酸锰、亚硒酸锰、碘酸锰、钨酸锰和磷酸锰以及它们的溶剂合物(例如水合物)中的一种或多种。

如本文通篇中所使用的，术语“粒度”和“颗粒尺寸”可互换使用，并且是指用于表征一个颗粒群(例如，在本公开的上下文中，不溶性含锰的化合物的颗粒群)的颗粒大小(或尺寸)的量度。用于测量粒度的方法是本领域已知的。例如，可以使用动态图像分析(dynamic image analysis, DIA)的方法来测量颗粒群的粒度。又例如，可以使用动态光散射(dynamic light scattering)的方法来测量颗粒群的粒度。又例如，可以使用激光粒度仪(或称激光衍射粒度分析仪)(laser diffraction particle size analyzer)的方法来测量颗粒群的粒度。当在本公开的上下文中提及某颗粒群的粒度范围时，应当理解的是该颗粒群中仍可存在少量的不能满足该粒度范围的颗粒(例如，所述不能满足该粒度范围的颗粒占颗粒群总量的 $\leq 5\%$ 、 $\leq 4\%$ 、 $\leq 3\%$ 、 $\leq 2\%$ 、 $\leq 1\%$ 、 $\leq 0.9\%$ 、 $\leq 0.8\%$ 、 $\leq 0.7\%$ 、 $\leq 0.6\%$ 、 $\leq 0.5\%$ 、 $\leq 0.4\%$ 、 $\leq 0.3\%$ 、 $\leq 0.2\%$ 或 $\leq 0.1\%$)，但这部分颗粒的存在不会实质性地影响该颗粒群的总体性质。

如本文通篇中所使用的，术语“氧化锰”是指由至少一个锰(Mn)原子、至少一个氧(O)原子和任选地其它金属(包括具有与金属类似性质的原子团，如氨)或氢(以 M 表示；M=H、K、Na、Li、Ba、Pb、Ca、Zn 等)原子化合通过化学键结合在一起的化学物质(注：此处所述的“原子”也包括通过失去或得到一个或几个电子而形成的带电荷的离子，并且

对于本公开的目的而言，金属离子也包括铵根离子)。氧化锰通常是一种黑色或棕色的固体，其基本结构单元通常是由 1 个锰原子与 6 个氧原子配位形成的 $[\text{MnO}_6]$ 八面体单元并通过共享边或角的方式堆积得到不同的晶型结构。在堆积结构中，各原子层形成四面体和八面体的空穴。在氧化锰中，锰可以呈现出+2、+3、+4、+6、+7 的氧化态，从而使得氧化锰可以以多种不同的形式或这些形式的混合物存在。另外，氧化锰的结构中的各个原子之间的空穴中可掺入各种阳离子；在本文中，将这种掺入杂质阳离子的氧化锰称为“盐型氧化锰”。在本公开的一些实施方案中，所述氧化锰是：(1)仅由锰原子和氧原子构成的氧化锰，
5 如一氧化锰(MnO)、二氧化锰(MnO_2)、三氧化一锰(MnO_3)、三氧化二锰(Mn_2O_3)、八氧化五锰(Mn_5O_8)、四氧化三锰(Mn_3O_4)、七氧化二锰(Mn_2O_7)、十二氧化七锰(Mn_7O_{12})、十三氧化七锰(Mn_7O_{13})等；(2)仅由锰原子、氢原子和氧原子构成的氧化锰，如氢氧化氧锰(MnOOH)、氢氧化锰($\text{Mn}(\text{OH})_2$)等；或(3)由锰原子、氧原子、金属原子和任选的氢原子
15 子构成的氧化锰，如各种类型的盐型氧化锰，如钾型氧化锰、氢型氧化锰、铵型氧化锰、钠型氧化锰、钙型氧化锰、镁型氧化锰、铁型氧化锰、亚铁型氧化锰、锌型氧化锰、铜型氧化锰、铋型氧化锰、锂型氧化锰和银型氧化锰等。在以上实施方案中，所提及的各种原子，包括锰、氧、氢、金属原子可视需要呈其离子形式。氧化锰可以通常由
20 天然矿物，例如锰钒矿、隐钾锰矿、软锰矿、六方锰矿、水钠锰矿、布塞尔矿、复水锰矿、斜方锰矿、钡硬锰矿、钡镁锰矿、水锰矿、锰榴石、六方水锰矿、水黑锰矿、锂硬锰矿、黑锌锰矿、黑锰矿、方铁锰矿、片水锰矿和方锰矿中的一种或多种获得。相应地，在一些实施方案中，所述氧化锰是呈天然矿物的形式的氧化锰。氧化锰以及它们的
25 溶剂合物(例如水合物)也可以以多晶型物形式存在。在一些实施方案中，氧化锰呈 α 、 β 、 γ 、 δ 、 λ 、 ϵ 或 R 型等晶型形式或呈无定形形式。在一些实施方案中，在氧化锰的多晶型物的制备过程中，通过结构导向性的杂质离子来驱动特定相的形成。取决于制备氧化锰的多晶型物时所使用的溶液中的离子的种类，所形成的氧化锰的多晶型物的结构

中的各个原子之间的空穴中可掺入各种阳离子，从而形成“盐型多晶型物”形式的氧化锰。在一些实施方案中，所述阳离子是钾离子、钠离子、铵离子、钙离子、镁离子、铁离子、亚铁离子、锌离子、镧离子、铋离子、锂离子或氢离子；相应地，将在这些空穴中分别掺有钾离子、
5 钠离子、铵离子、钙离子、镁离子、铁离子、亚铁离子、锌离子、镧离子、铋离子、锂离子、氢离子的多晶型物形式的氧化锰分别称为“钾型”、“钠型”、“铵型”、“钙型”、“镁型”、“铁型”、“亚铁型”、“锌型”、“镧型”、“铋型”、“锂型”或“氢型”多晶型物形式的氧化锰。

如本文通篇中所使用的，术语“疾病”、“病症”、“病况”、“(医学)状况”等可以互换使用，并且是指个体与正常状态的任意偏离。例如，
10 这些术语可以是指个体的身体不适或痛苦，或者是指某些器官或组织的状态的任何变化，其中所述变化妨碍或扰乱了功能的正常履行。

如本文通篇中所使用的，术语“吸附”是指将尿酸(也包括尿酸盐如尿酸单钠)附着在含锰的化合物的表面上。

如本文通篇中所使用的，术语“尿酸”是指 7,9-二氢-1H-嘌呤-2,6,8(3H)-三酮。尿酸是一种含有碳、氮、氧和氢的杂环化合物，分子式为 $C_5H_4N_4O_3$ 。在人类和大多数其它灵长类动物中，尿酸是嘌呤代谢的氧化最终产物。在体液的 pH 条件下，尿酸主要以其离子型态尿酸盐(根)形式存在。因此，术语“尿酸”也包括尿酸盐(例如尿酸单钠)。
15

如本文通篇中所使用的，术语“升高的尿酸水平”或“尿酸水平升高”是指大于正常水平的血液和/或血清尿酸水平。对于人体而言，正常水平的上限对于男性通常为约 $420\mu\text{mol/L}$ ，对于女性通常为约 $360\mu\text{mol/L}$ 。在一些实施方案中，具有“升高的尿酸水平”或“尿酸水平升高”的个体的血液和/或血清尿酸水平高于 $240\mu\text{mol/L}$ 、 $260\mu\text{mol/L}$ 、 $280\mu\text{mol/L}$ 、
20 $300\mu\text{mol/L}$ 、 $320\mu\text{mol/L}$ 、 $340\mu\text{mol/L}$ 、 $360\mu\text{mol/L}$ 、 $380\mu\text{mol/L}$ 、 $400\mu\text{mol/L}$ 或 $420\mu\text{mol/L}$ 至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。血液和/或血清尿酸水平的不适当升高可以
25

与多种疾病或病症有关。在一些实施方案中，所述疾病或病症可以是选自下组中的至少一种疾病或病症：痛风、痛风并发症、高尿酸血症、未达到通常确诊为高尿酸血症的水平的较高尿酸水平、心血管疾病、糖尿病、糖尿病相关的病况、胰岛素抗性、代谢综合征、甲状腺功能减退、甲状旁腺功能亢进、肥胖症、炎症、肌肉痉挛、局部肿胀、关节疼痛、恶性肿瘤、肿瘤溶解综合征、真性红细胞增多症、认知障碍、牛皮癣、结节病、非酒精性脂肪性肝病、脑卒中、溶血性贫血、先天性代谢遗传错误、中毒、子痫以及血液、骨髓或实体器官的移植。

如本文通篇中所使用的，术语“高尿酸血症(Hyperuricemia, HUA)”是指血液和/或血清中尿酸水平异常高的表现。在体液的 pH 条件下，尿酸主要以其离子型态尿酸盐形式存在。人体的尿酸盐含量由饮食摄入的嘌呤量、人体尿酸盐合成量以及尿酸盐从尿液、消化系统排出量的平衡决定。高尿酸血症可能由于尿酸的过多产生、尿酸排出的减少或者两者兼有的因素导致。在临床上，高尿酸血症可分为原发性高尿酸血症和继发性高尿酸血症两大类。原发性高尿酸血症通常由先天性嘌呤代谢异常所致。继发性高尿酸血症可因服用某些抑制尿酸排泄的药物(例如，噻嗪类利尿剂、阿司匹林、吡嗪酰胺、左旋多巴、乙胺丁醇等)或因某些其它医学状况(例如，血液学恶性肿瘤、慢性肾病等)而引起。

如本文通篇中所使用的，术语“未达到通常确诊为高尿酸血症的水平的较高尿酸水平”是指大于给定的群体(如具有特定性别、年龄和/或疾病或病症的那些)中的适当的血液和/或血清尿酸水平，但尚未达到通常确诊为高尿酸血症所需的血液和/或血清尿酸水平的血液和/或血清尿酸水平。在本公开的上下文中，对于某些给定的群体而言，适当的血液和/或血清尿酸水平可以是小于或等于 240 μ mol/L、260 μ mol/L、280 μ mol/L、300 μ mol/L、320 μ mol/L、340 μ mol/L、360 μ mol/L、380 μ mol/L 或 400 μ mol/L。

如本文通篇中所使用的，术语“痛风”是指一种由于嘌呤生物合成代

谢增加、尿酸产生过多或因尿酸排泄不良而致血中尿酸升高，尿酸盐结晶沉积在关节滑膜、滑囊、软骨及其它组织中引起的反复发作性炎性疾病。在本公开的上下文中，痛风包括但不限于急性痛风、慢性痛风和难治性痛风。术语“急性痛风”是指存在于具有至少一种痛风急性发作症状(例如，足痛风)的个体中的痛风。术语“慢性痛风”是指这样的痛风：其存在于具有复发性或持久性痛风急性发作、痛风石形成、慢性炎症性关节炎或与痛风相关的关节退化的个体中，并且包括从急性痛风恢复之后的时期以及在急性痛风发作之间的时期(即痛风发作间期)。术语“难治性痛风”是指这样的痛风：其对一种或多种口服降尿酸药(例如黄嘌呤氧化酶抑制剂)无应答或应答差，从而难以使个体的血尿酸水平恢复正常的痛风。

如本文通篇中所使用的，术语“痛风并发症”是指因在痛风发展过程中的续发性反应所造成的疾病或病症。例如，痛风可由于尿酸盐(例如尿酸单钠)晶体沉积于关节中而引起痛风性关节炎等并发症。在本公开的上下文中，所关注的痛风并发症可以是痛风性关节炎、痛风性尿路结石和痛风性肾病中的至少一种。

如本文通篇中所使用的，术语“有效量”是指足以实现或至少部分实现所需效果的量。在本公开的上下文中，药物、药物组合物或治疗剂(例如，本公开的含锰的化合物，包括不溶性的含锰的化合物如氧化锰)的“治疗有效量”是指促进疾病或病症消退(这可以通过疾病或病症的症状的严重程度的降低、疾病或病症的无症状期的频度和持续时间的增加、或者由于罹患疾病或病症而引起的损害或残疾的预防来证明)的任何量。药物、药物组合物或治疗剂的“预防有效量”是指当给有疾病或病症发展或疾病或病症复发的风险的个体施用抑制疾病或病症的发展或复发的任何量。可以使用本领域技术人员已知的多种方法，例如通过对处于临床试验期间的人类个体进行评估、通过利用动物模型系统预测对人类的功效或者通过在体外测定中测定药物、药物组合物或治疗剂的活性等来评估药物、药物组合物或治疗剂的“有效量”。一般而言，

达到有效量所需的药物、药物组合物或治疗剂的确切量将随着例如物种、个体的年龄和一般状况、疾病或病症的严重程度、施用的物质的属性和施用模式等因素而变化。在一些实施方案中，通过每日一次、每日二次、每日三次、每隔一日一次、每三日一次、每周一次、每两周一次、每三周一次或每四周一次递送本公开所述的药物、药物组合物或治疗剂来获得有效量。在一些实施方案中，通过每日一次、两次或更多次以足以递送每日每千克个体体重约 0.001mg 至约 10g，例如约 0.005mg 至约 5000mg、约 0.01mg 至约 2500mg、约 0.05mg 至约 1000mg、约 0.1mg 至约 750mg、约 0.2mg 至约 500mg、约 0.5mg 至约 250mg、约 0.5mg 至约 100mg、约 0.5mg 至约 75mg 或约 1mg 至约 50mg 的剂量水平施用本公开的含锰的化合物，包括不溶性的含锰的化合物如氧化锰来获得有效量。在一些实施方案中，通过每日一次、两次或更多次以足以递送约 3mg 至约 3000mg 的氧化锰/日(例如，约 100mg 至约 3000mg 的氧化锰/日、约 200mg 至约 3000mg 的氧化锰/日或约 500mg 至约 3000mg 的氧化锰/日)的剂量水平施用本公开的含锰的化合物，包括不溶性的含锰的化合物如氧化锰来获得有效量。在一些实施方案中，通过每日一次、两次或更多次以更高的剂量水平，即约 3g 至约 50g 的氧化锰/日(例如，约 3g 至约 5g、10g、15g、20g、25 g、30 g、35 g、40 g、45 g 的氧化锰/日)的剂量水平施用本公开的含锰的化合物，包括不溶性的含锰的化合物如氧化锰来获得有效量也是可能的，前提是这种高剂量水平的施用不会给个体带来不可接受的副作用。适于特定疾病或病症的药物、药物组合物或治疗剂的有效量的确定在本领域技术人员的技能范围内。

如本文通篇中所使用的，术语“施用”是指通过任意引入或递送的途径将本公开的药物、药物组合物或治疗剂引入个体的身体中的过程。可以采用本领域技术人员已知的用于使细胞、组织或器官与所述药物、药物组合物或治疗剂接触的任何方法进行施用。施用的途径可以包括而限于胃肠外施用、局部施用或口服施用。在本公开的上下文中，术语“胃肠外施用”是指除了经胃肠道和局部施用以外的施用模式，通常

通过注射进行施用。胃肠外施用的手段包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、淋巴管内、病灶内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注，以及体内电穿孔。在本公开的上下文中，

5 局部施用途径可包括但不限于表皮或粘膜施用途径，例如鼻内、阴道、直肠或舌下施用等。可以将药物、药物组合物或治疗剂的每日剂量分成一个、两个或更多个合适形式的剂量以在某个时间段期间的一个、两个或更多个时间点施用。

如本文通篇中所使用的，术语“预防”是指防止有患病风险的个体中的疾病或病症的出现或者已消失的疾病或病症的复发，且“治疗”是指控制、减轻或缓解疾病或病症的病理学进展和延长患病个体的存活期。

10 因此，在本公开的上下文中，术语“预防和/或治疗”涵盖了预防疾病或病症或与其相关的一种或多种症状的发作或严重程度的进一步增加；减少和/或减轻疾病或病症或与其相关的一种或多种症状的严重程度和

15 /或持续时间；减缓或逆转疾病或病症或与其相关的一种或多种症状的进展；预防、减少或逆转由疾病或病症或与其相关的一种或多种症状引起的任何生理损伤；通常对正在接受治疗的个体有益的任何药理学作用等。

如本文通篇中所使用的，术语“个体”是指需要诊断、改善、预防和/或治疗疾病或病症的人或非人哺乳动物，诸如人(包括新生儿、婴儿、青少年和成人个体)、非人灵长类动物(例如猿(如长臂猿)、猩猩(如大猩猩、黑猩猩)、猕猴、食蟹猴、恒河猴)、伴侣动物(例如狗和猫)、农场动物(例如家禽，如鸡和鸭、马、牛、山羊、绵羊、猪)和实验动物(例如小鼠、大鼠、兔、豚鼠)。

20

如本文通篇中所使用的，术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断的范围，适合用于与哺乳动物个体的组织接触而不产生过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题，同时具有相称的合理受益/风险比的那些物质。

25

如本文通篇中所使用的,术语“药学上可接受的赋形剂”是指不会对哺乳动物个体的组织或器官造成过度刺激并且不会消除所施用的药物、药物组合物或治疗剂的药理活性和性质的赋形剂(或称载体)。在本公开的上下文中,术语“药学上可接受的赋形剂”包括任意和所有的溶

5 剂、分散介质、包衣剂、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂(例如,抗菌剂、抗真菌剂)、等张剂、吸收延迟剂、盐类、稳定剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂、矫味剂、染料等以及它们中的一种或多种的组合。作为非限制性实例,药学上可接受的赋形剂包括但不限于:离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂;血清蛋白,

10 例如人血清白蛋白;缓冲物质,例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物;水;盐或电解质,例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐;胶态二氧化硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;纤维素类物质;聚乙二醇;羧甲基纤维素钠;聚丙烯酸酯;蜡;聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段聚合物;聚乙二醇;

15 和羊毛脂。合适的药学上可接受的赋形剂的实例可以参见例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, Mack Printing Company, 1990, 第 1289-1329 页, 其特此通过引用并入本文。除非与活性成分不相容, 否则任何常规赋形剂在本公开中的应用将被考虑。

如本文通篇中所使用的,术语“药物”是指可以对人或其它哺乳动物

20 产生有益的生物学效应的物质。在本公开的上下文中,“药物”可以仅指活性药物成份(原料药),但也涵盖药物组合物(包括其制剂形式)。

如本文通篇中所使用的,术语“药物组合物”是指由活性药物成分(例如,含锰的化合物,任选地与额外的治疗剂组合)和药学上可接受的赋形剂按一定比例混合而成的具有特定医学用途(例如用于预防和/或

25 治疗哺乳动物个体的血液和/或消化道中尿酸水平升高或与血液和/或消化道中尿酸水平升高相关的疾病或病症)的物质或材料。

如本文通篇中所使用的,术语“制剂”和“药物制剂”或“剂型”可互换使用,并且是指为适应治疗或预防的需要,按照一定的剂型要求所制

成的呈可以直接供个体使用的给药形式的药物组合物。作为非限制性实例，制剂可以是用于胃肠外施用、局部施用或口服施用的制剂。作为口服制剂，可以提及的是固体口服制剂或液体口服制剂，其中所述固体口服制剂可以是散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、丸剂和锭剂中的任何一种。

如本文通篇中所使用的，术语“晶型”和“晶体”可以互换使用，表示构成物质的原子、离子或分子按照一定的周期性，在结晶过程中，在空间排列形成具有一定规则的几何外形的固体。根据原子、离子或分子的不同周期性空间排列方式，物质可存在两种或更多种不同的晶型，也即多晶型现象。

如本文通篇中所使用的，术语“无定形物”或“无定形(的)”是指构成物质的原子、离子或分子不按照一定空间顺序周期性排列(即呈现出杂乱无章的分布状态)的固体，与晶体相对应。

如本文通篇中所使用的，术语“多晶型物”是指对于以超过一种形式存在的固体材料而言，该固体材料的各种不同的形式。在本公开的上下文中，术语“多晶型物”涵盖“晶型”和“无定形物”二者。

如本文通篇中所使用的，术语“溶剂合物”是指溶质分子和一种或多种药学上可接受的溶剂分子结合而形成的复(络)合物。当溶剂是水时，“溶剂合物”具体即为“水合物”。

如本文通篇中所使用的，术语“模拟肠液(simulated intestinal fluid, SIF)”是指模拟人类小肠内的肠液的主要无机盐组分和 pH 值的一种溶液。模拟肠液可以商购获得或者通过本领域技术人员众所周知的方法制备。例如，在一些实施方案中，如下制备模拟肠液：取 6.8 g 磷酸二氢钾，加入 500 mL 水使其溶解；用 0.1 mol/L 的氢氧化钠溶液调节 pH 值至 6.8；另取 10 g 胰酶，加适量水使其溶解；将两种液体混合，加水定容至 1000 mL，即得。

如本文通篇中所使用的，术语“模拟空腹小肠液(Fasted State

Simulated Intestinal Fluid, FaSSIF)”是指模拟人类餐前饥饿状态下小肠内的肠液的一种溶液。构成模拟空腹小肠液的组分和相应的浓度为：牛磺胆酸盐(Taurocholate)3 mM、磷脂 0.75 mM、钠 148 mM、氯离子(chloride) 106 mM 和磷酸根离子(Phosphate)29 mM。模拟空腹小肠液可以商购获得或者通过本领域技术人员众所周知的方法制备。例如，在一些实施方案中，如下制备模拟空腹小肠液：(1)制备缓冲液：将 37.48 g FaSSIF 缓冲液浓缩物和 865.0 g 纯化水混合；(2)将 FaSSIF 粉末加入缓冲液中：将 2.016g FaSSIF 粉末加入缓冲液中；(3) 搅拌所得混合物，直至所有固体溶解；(4) 放置(平衡)所得溶液至少 2 小时，即得。FaSSIF 缓冲液浓缩物和 FaSSIF 粉末是市售的，例如可购自 Biorelevant.com Ltd。

如本文通篇中所使用的，术语“模拟进食小肠液(Fed State Simulated Intestinal Fluid, FeSSIF)”是指模拟人类餐后饱食状态下小肠内的肠液的一种溶液。构成模拟进食小肠液的组分和相应的浓度为：牛磺胆酸盐(Taurocholate)15 mM、磷脂 3.75 mM、钠 319 mM、氯离子(chloride) 203 mM 和乙酸 144 mM。模拟进食小肠液可以商购获得或者通过本领域技术人员众所周知的方法制备。例如，在一些实施方案中，如下制备模拟进食小肠液：(1)制备缓冲液：将 73.27 g FeSSIF 缓冲液浓缩物和 827.5 g 纯化水混合；(2)将 FeSSIF 粉末加入缓冲液中：将 10.08 g FeSSIF 粉末加入缓冲液中；(3) 搅拌所得混合物，直至所有固体溶解，即得。FeSSIF 缓冲液浓缩物和 FeSSIF 粉末是市售的，例如可购自 Biorelevant.com Ltd。

实施方案的详细描述

据发明人所知，目前尚没有一款基于在消化道中清除尿酸的机理的药物被批准用于降低高尿酸血症患者的尿酸水平。已知的吸附剂如活性炭固然具有较大的比表面积，并且已被证实可以吸附各种物质，但是这类吸附作用往往不具有很好的选择性。从而，在复杂的胃肠道生理环境下，活性炭对尿酸的吸附作用会面临大量肠道的其它组分的

干扰，进而无法实现对尿酸的高效吸附。因此，如何在复杂的胃肠道环境中实现对尿酸的高效的吸附作用是开发基于在消化道中清除尿酸的机理的药物的挑战。

本公开描述了含锰的化合物在降低哺乳动物个体的尿酸水平中的用途，特别是涉及不溶性含锰的化合物在制备用于预防和/或治疗哺乳动物个体的血液和/或消化道中尿酸水平升高或与血液和/或消化道中尿酸水平升高相关的疾病或病症的药物中的用途以及用于此用途的药物组合物、药盒和有关的疾病或病症的预防和/或治疗方法。

本公开所述的含锰的化合物在预防和/或治疗哺乳动物个体的血液和/或消化道中尿酸水平升高或与血液和/或消化道中尿酸水平升高相关的疾病或病症、吸附哺乳动物的消化道中的尿酸和/或在哺乳动物个体中维持血液中(正常的或适当的)尿酸水平中具有特别的效用和/或益处。在本公开的一些实施方案中，本公开所述的含锰的化合物表现出对哺乳动物个体的消化道中尿酸(包括其盐，例如尿酸单钠)的优异的吸附和/或清除作用。在一些实施方案中，本公开所述的含锰的化合物对哺乳动物个体的消化道中尿酸(包括其盐，例如尿酸单钠)的吸附/或清除作用优于沸石分子筛、普鲁士蓝、活性炭、蒙脱土、离子交换树脂(例如，盐酸司维拉姆)、金属有机框架材料等已知具有吸附性能的材料。在一些实施方案中，本公开所述的含锰的化合物对哺乳动物个体的消化道中尿酸(包括其盐，例如尿酸单钠)的吸附/或清除作用不受、基本不受或较少受到哺乳动物的消化道中存在的各种物质(包括但不限于消化液如胃液、小肠液和食糜)的影响。在一些实施方案中，本公开所述的含锰的化合物具有在较低尿酸(包括其盐，例如尿酸单钠)浓度下持续吸附尿酸(包括其盐，例如尿酸单钠)的能力，并且在多次吸附后仍然能够维持有效的吸附尿酸(包括其盐，例如尿酸单钠)的能力。在一些实施方案中，本公开所述的含锰的化合物可以以非常高的口服安全剂量施用(例如，约 50 克/日或甚至更高)而不会引起不可接受的副作用，从而具有合乎需要的安全性谱。在一些实施方案中，本公开所述的含锰的

化合物在对哺乳动物给药后具有极低的系统吸收和体内蓄积效应，并且对哺乳动物个体的血液生化指标不产生显著的影响。

在一些实施方案中，所述含锰的化合物是不溶性的含锰的化合物。本公开所述的不溶性含锰的化合物的特征在于在生理条件下不溶于水
5 和/或消化道液体(包括但不限于胃液、小肠液、大肠液、胰液和/或胆汁)或者在其中溶解度极低，和/或具有生理惰性(即，基本上不能通过在胃肠道(即消化道)中吸收进入血液循环和/或在给药后基本上不与体内的周围物质或组织发生化学作用)。

因此，在第一个方面中，本公开提供了不溶性含锰的化合物在制
10 备用于预防和/或治疗哺乳动物个体的血液和/或消化道中尿酸水平升高或与血液和/或消化道中尿酸水平升高相关的疾病或病症的药物中的用途。

在一些实施方案中，所述不溶性含锰的化合物是指在约 37°C和约 1 个大气压下测得的在 1 mL 水中达到饱和状态时所溶解的质量小于约
15 100 µg、75µg、50µg、40µg、30µg、25µg、20µg、15µg、10µg、5µg、1µg、750ng、500ng、400ng、300ng、250ng、200ng、150ng、100ng、75ng、50ng、40ng、30ng、25ng、20ng、15ng、10ng、5ng 或 1ng 的含锰的化合物。

在一些实施方案中，所述不溶性含锰的化合物是指在约 37°C和约
20 1 个大气压下测得的在 1 mL 模拟肠液(SIF)中达到饱和状态时所溶解的质量小于约 100 µg、75µg、50µg、40µg、30µg、25µg、20µg、15µg、10µg、5µg、1µg、750ng、500ng、400ng、300ng、250ng、200ng、150ng、100ng、75ng、50ng、40ng、30ng、25ng、20ng、15ng、10ng、5ng 或 1ng 的含锰的化合物。

25 在一些实施方案中，所述不溶性含锰的化合物是指在约 37°C和约 1 个大气压下测得的在 1 mL 模拟空腹小肠液(FaSSIF)中达到饱和状态时所溶解的质量小于约 100 µg、75µg、50µg、40µg、30µg、25µg、20µg、

15 μg 、10 μg 、5 μg 、1 μg 、750ng、500ng、400ng、300ng、250ng、200ng、150ng、100ng、75ng、50ng、40ng、30ng、25ng、20ng、15ng、10ng、5ng 或 1ng 的含锰的化合物。

5 在一些实施方案中，所述不溶性含锰的化合物是指在约 37°C 和约 1 个大气压下测得的在 1 mL 模拟进食小肠液(FeSSIF)中达到饱和状态时所溶解的质量小于约 100 μg 、75 μg 、50 μg 、40 μg 、30 μg 、25 μg 、20 μg 、15 μg 、10 μg 、5 μg 、1 μg 、750ng、500ng、400ng、300ng、250ng、200ng、150ng、100ng、75ng、50ng、40ng、30ng、25ng、20ng、15ng、10ng、5ng 或 1ng 的含锰的化合物。

10 在一些实施方案中，所述不溶性含锰的化合物是通过在胃肠道中吸收进入血液循环的量小于给药剂量的约 20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、0.02% 或 0.01% 的含锰的化合物。

15 在一些实施方案中，所述不溶性含锰的化合物是在给药后不与体内的周围物质或组织发生化学作用或仅有小于给药剂量的约 20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、0.02% 或 0.01% 与体内的周围物质或组织发生化学作用的含锰的化合物。

在一些实施方案中，所述不溶性含锰的化合物的粒度 $\geq 1 \mu\text{m}$ ，例如为 $1 \mu\text{m}$ 至 1 mm。

20 在一些实施方案中，所述不溶性含锰的化合物选自氧化锰、硫化锰、碳酸锰、硅酸锰、硼酸锰、铁氰酸锰、草酸锰、亚硒酸锰、碘酸锰、钨酸锰和磷酸锰以及它们的溶剂合物(例如水合物)中的一种或多种。

25 在一些实施方案中，所述不溶性含锰的化合物是氧化锰或其溶剂合物(例如水合物)。在一些实施方案中，所述氧化锰选自以下中的一种或多种：(1)仅由锰原子和氧原子构成的氧化锰；(2)仅由锰原子、氢原子和氧原子构成的氧化锰；和(3)由锰原子、氧原子、金属原子和任选的氢原子构成的氧化锰。在一些实施方案中，所述氧化锰是仅由锰原

子和氧原子构成的氧化锰。在一些实施方案中，所述氧化锰是仅由锰原子、氢原子和氧原子构成的氧化锰。在一些实施方案中，所述氧化锰是由锰原子、氧原子、金属原子和任选的氢原子构成的氧化锰。

在一些实施方案中，所述氧化锰是呈天然矿物的形式的氧化锰。

- 5 在一些实施方案中，所述呈天然矿物的形式的氧化锰选自锰钨矿(hollandite)、隐钾锰矿(cryptomelane)、软锰矿(pyrolusite)、六方锰矿(nsutit)、水钠锰矿(birnessite)、布塞尔矿(buserite)、复水锰矿(vernadite)、斜方锰矿(ramsdellite)、钡硬锰矿(romanechite)、钡镁锰矿(todorokite)、水锰矿(manganite)、锰榴石(groutite)、六方水锰矿(feitknechtite)、水黑
- 10 锰矿(hydrohausmannite)、锂硬锰矿(lithiophorite)、黑锌锰矿(chalcophanite)、黑锰矿(hausmannite)、方铁锰矿(bixbyite)、片水锰矿(pyrochroite)和方锰矿(manganosite)中的一种或多种。在一些实施方案中，所述呈天然矿物的形式的氧化锰是锰钨矿(hollandite)。在一些实施方案中，所述呈天然矿物的形式的氧化锰是隐钾锰矿(cryptomelane)。
- 15 在一些实施方案中，所述呈天然矿物的形式的氧化锰是软锰矿(pyrolusite)。在一些实施方案中，所述呈天然矿物的形式的氧化锰是六方锰矿(nsutit)。在一些实施方案中，所述呈天然矿物的形式的氧化锰是水钠锰矿(birnessite)。在一些实施方案中，所述呈天然矿物的形式的氧化锰是布塞尔矿(buserite)。在一些实施方案中，所述呈天然矿物的形式
- 20 的氧化锰是复水锰矿(vernadite)。在一些实施方案中，所述呈天然矿物的形式的氧化锰是斜方锰矿(ramsdellite)。在一些实施方案中，所述呈天然矿物的形式的氧化锰是钡硬锰矿(romanechite)。在一些实施方案中，所述呈天然矿物的形式的氧化锰是钡镁锰矿(todorokite)。在一些实施方案中，所述呈天然矿物的形式的氧化锰是水锰矿(manganite)。在
- 25 一些实施方案中，所述呈天然矿物的形式的氧化锰是锰榴石(groutite)。在一些实施方案中，所述呈天然矿物的形式的氧化锰是六方水锰矿(feitknechtite)。在一些实施方案中，所述呈天然矿物的形式的氧化锰是水黑锰矿(hydrohausmannite)。在一些实施方案中，所述呈天然矿物的形式的氧化锰是锂硬锰矿(lithiophorite)。在一些实施方案中，所述呈天

- 然矿物的形式的氧化锰是黑锌锰矿(chalcophanite)。在一些实施方案中，所述呈天然矿物的形式的氧化锰是黑锰矿(hausmannite)。在一些实施方案中，所述呈天然矿物的形式的氧化锰是方铁锰矿(bixbyite)。在一些实施方案中，所述呈天然矿物的形式的氧化锰是片水锰矿(pyrochroite)。
- 5 在一些实施方案中，所述呈天然矿物的形式的氧化锰是方锰矿(manganosite)。

- 在一些实施方案中，所述氧化锰是仅由锰原子和氧原子构成的氧化锰。在一些实施方案中，所述仅由锰原子和氧原子构成的氧化锰选自一氧化锰(MnO)、二氧化锰(MnO₂)、三氧化一锰(MnO₃)、三氧化二锰(Mn₂O₃)、八氧化五锰(Mn₅O₈)、四氧化三锰(Mn₃O₄)、七氧化二锰(Mn₂O₇)、十二氧化七锰(Mn₇O₁₂)和十三氧化七锰(Mn₇O₁₃)中的一种或多
- 10 种。在一些实施方案中，所述仅由锰原子和氧原子构成的氧化锰是一氧化锰(MnO)。在一些实施方案中，所述仅由锰原子和氧原子构成的氧化锰是二氧化锰(MnO₂)。在一些实施方案中，所述仅由锰原子和氧原子构成的氧化锰是三氧化一锰(MnO₃)。在一些实施方案中，所述仅由锰原子和氧原子构成的氧化锰是三氧化二锰(Mn₂O₃)。在一些实施方案中，所述仅由锰原子和氧原子构成的氧化锰是八氧化五锰(Mn₅O₈)。在一些实施方案中，所述仅由锰原子和氧原子构成的氧化锰是四氧化三锰(Mn₃O₄)。在一些实施方案中，所述仅由锰原子和氧原子构成的氧化
- 15 锰是七氧化二锰(Mn₂O₇)。在一些实施方案中，所述仅由锰原子和氧原子构成的氧化锰是十二氧化七锰(Mn₇O₁₂)。在一些实施方案中，所述仅由锰原子和氧原子构成的氧化锰是十三氧化七锰(Mn₇O₁₃)。

- 在一些实施方案中，所述氧化锰是仅由锰原子、氢原子和氧原子构成的氧化锰。在一些实施方案中，所述仅由锰原子、氢原子和氧原子构成的氧化锰选自氢氧化氧锰(MnOOH)和氢氧化锰(Mn(OH)₂)中的一种或两种。在一些实施方案中，所述仅由锰原子、氢原子和氧原子构成的氧化锰是氢氧化氧锰。在一些实施方案中，所述氢氧化氧锰是呈多晶型物的形式的氢氧化氧锰。在一些实施方案中，所述呈多晶型
- 25

物的形式的氢氧化氧锰选自 α 型晶型氢氧化氧锰、 β 型晶型氢氧化氧锰和 γ 型晶型氢氧化氧锰中的一种或多种。在一些实施方案中,所述呈多晶型物的形式的氢氧化氧锰是 α 型晶型氢氧化氧锰。在一些实施方案中,所述 α 型晶型氢氧化氧锰是呈锰楣石(groutite)形式的 α 型晶型氢氧化氧锰。在一些实施方案中,所述呈多晶型物的形式的氢氧化氧锰是 β 型晶型氢氧化氧锰。在一些实施方案中,所述 β 型晶型氢氧化氧锰是呈六方水锰矿(feitknechtite)和水黑锰矿(hydrohausmannite)中的一种或两种的形式的 β 型晶型氢氧化氧锰。在一些实施方案中,所述呈多晶型物的形式的氢氧化氧锰是 γ 型晶型氢氧化氧锰。在一些实施方案中,所述 γ 型晶型氢氧化氧锰是呈水锰矿(manganite)形式的 γ 型晶型氢氧化氧锰。在一些实施方案中,所述仅由锰原子、氢原子和氧原子构成的氧化锰是氢氧化锰。在一些实施方案中,所述氢氧化锰是呈多晶型物的形式的氢氧化锰。

在一些实施方案中,所述氧化锰是由锰原子、氧原子、金属原子和任选的氢原子构成的氧化锰。在一些实施方案中,所述由锰原子、氧原子、金属原子和任选的氢原子构成的氧化锰是盐型氧化锰。在一些实施方案中,所述盐型氧化锰选自钾型氧化锰、氢型氧化锰、铵型氧化锰、钠型氧化锰、钙型氧化锰、镁型氧化锰、铁型氧化锰、亚铁型氧化锰、锌型氧化锰、镧型氧化锰、铋型氧化锰、锂型氧化锰和银型氧化锰中的一种或多种。在一些实施方案中,所述盐型氧化锰是钾型氧化锰。在一些实施方案中,所述盐型氧化锰是氢型氧化锰。在一些实施方案中,所述盐型氧化锰是铵型氧化锰。在一些实施方案中,所述盐型氧化锰是钠型氧化锰。在一些实施方案中,所述盐型氧化锰是钙型氧化锰。在一些实施方案中,所述盐型氧化锰是镁型氧化锰。在一些实施方案中,所述盐型氧化锰是铁型氧化锰。在一些实施方案中,所述盐型氧化锰是亚铁型氧化锰。在一些实施方案中,所述盐型氧化锰是锌型氧化锰。在一些实施方案中,所述盐型氧化锰是镧型氧化锰。在一些实施方案中,所述盐型氧化锰是铋型氧化锰。在一些实施方案中,所述盐型氧化锰是锂型氧化锰。一些实施方案中,所述盐

型氧化锰是银型氧化锰。

在一些实施方案中，所述氧化锰是呈多晶型物的形式的氧化锰，例如呈盐型多晶型物形式的氧化锰。

在一些实施方案中，所述呈多晶型物形式的氧化锰选自 α 型晶型氧化锰(例如，盐型 α 型晶型氧化锰)、 β 型晶型氧化锰(例如，盐型 β 型晶型氧化锰)、 γ 型晶型氧化锰(例如，盐型 γ 型晶型氧化锰)、 δ 型晶型氧化锰(例如，盐型 δ 型晶型氧化锰)、 λ 型晶型氧化锰(例如，盐型 λ 型晶型氧化锰)、 ε 型晶型氧化锰(例如，盐型 ε 型晶型氧化锰)、R 型晶型氧化锰(例如，盐型 R 型晶型氧化锰)、无定形氧化锰(例如，盐型无定形氧化锰)、 α 型晶型氢氧化氧锰(例如，盐型 α 型晶型氢氧化氧锰)、 β 型晶型氢氧化氧锰(例如，盐型 β 型晶型氢氧化氧锰)和 γ 型晶型氢氧化氧锰(例如，盐型 γ 型晶型氢氧化氧锰)中的一种或多种。

在一些实施方案中，所述呈多晶型物的形式的氧化锰是 α 型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述 α 型晶型氧化锰是呈锰钨矿(hollandite)或隐钾锰矿(cryptomelane)形式的 α 型晶型氧化锰。

在一些实施方案中，所述呈多晶型物的形式的氧化锰是 β 型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述 β 型晶型氧化锰是呈软锰矿(pyrolusite)形式的 β 型晶型氧化锰。

在一些实施方案中，所述呈多晶型物的形式的氧化锰是 γ 型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述 γ 型晶型氧化锰是呈六方锰矿(nsutit)形式的 γ 型晶型氧化锰。

在一些实施方案中，所述呈多晶型物的形式的氧化锰是 δ 型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述 δ 型晶型氧化锰是呈水钠锰矿(birnessite)、布塞尔矿(buserite)和复水锰矿(vernadite)中的一种或多形式的 δ 型晶型氧化锰。

在一些实施方案中，所述呈多晶型物的形式的氧化锰是 λ 型晶型氧化锰。

在一些实施方案中，所述呈多晶型物的形式的氧化锰是 ϵ 型晶型氧化锰。

在一些实施方案中，所述呈多晶型物的形式的氧化锰是 R 型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述 R 型晶型氧化锰是呈斜方锰矿
5 (ramsdellite)形式的 R 型晶型氧化锰。

在一些实施方案中，所述呈多晶型物的形式的氧化锰是无定形氧化锰。

在一些实施方案中，所述呈多晶型物的形式的氧化锰是 α 型晶型氢氧化氧锰。在一些实施方案中，所述 α 型晶型氢氧化氧锰是呈锰榴石
10 (groutite)形式的 α 型晶型氢氧化氧锰。

在一些实施方案中，所述呈多晶型物的形式的氧化锰是 β 型晶型氢氧化氧锰。在一些实施方案中，所述 β 型晶型氢氧化氧锰是呈六方水锰矿(feitknechtite)和水黑锰矿(hydrohausmannite)中的一种或两种的形式的 β 型晶型氢氧化氧锰。

15 在一些实施方案中，所述呈多晶型物的形式的氧化锰是 γ 型晶型氢氧化氧锰。在一些实施方案中，所述 γ 型晶型氢氧化氧锰是呈水锰矿(manganite)形式的 γ 型晶型氢氧化氧锰。

在一些实施方案中，所述氧化锰是呈盐型多晶型物形式的氧化锰。

在一些实施方案中，所述呈盐型多晶型物形式的氧化锰选自盐型 α
20 型晶型氧化锰、盐型 β 型晶型氧化锰、盐型 γ 型晶型氧化锰、盐型 δ 型晶型氧化锰、盐型 λ 型晶型氧化锰、盐型 ϵ 型晶型氧化锰、盐型 R 型晶型氧化锰和盐型无定形氧化锰中的一种或多种。

在一些实施方案中，所述呈盐型多晶型物形式的氧化锰是盐型 α
25 型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述盐型 α 型晶型氧化锰选自钾型 α 型晶型氧化锰和氢型 α 型晶型氧化锰中的一种或两种。在一些实施方案中，所述盐型 α 型晶型氧化锰是钾型 α 型晶型氧化锰。在一些

实施方案中，所述钾型 α 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰： $12.8\pm0.2^\circ$ 、 $18.1\pm0.2^\circ$ 、 $25.5\pm0.2^\circ$ 、 $28.7\pm0.2^\circ$ 、 $39.0\pm0.2^\circ$ 、 $42.0\pm0.2^\circ$ 、 $49.9\pm0.2^\circ$ 、 $56.4\pm0.2^\circ$ 、 $60.2\pm0.2^\circ$ 、 $65.1\pm0.2^\circ$ 、 $70.0\pm0.2^\circ$ 和 $72.5\pm0.2^\circ$ 。在一些实施方案中，所述钾型 α 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰： $12.7\pm0.2^\circ$ 、 $18.0\pm0.2^\circ$ 、 $25.4\pm0.2^\circ$ 、 $28.7\pm0.2^\circ$ 、 $39.1\pm0.2^\circ$ 、 $42.0\pm0.2^\circ$ 、 $50.0\pm0.2^\circ$ 、 $56.5\pm0.2^\circ$ 、 $60.1\pm0.2^\circ$ 、 $65.2\pm0.2^\circ$ 、 $70.1\pm0.2^\circ$ 和 $72.5\pm0.2^\circ$ 。在一些实施方案中，所述钾型 α 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰： $12.7\pm0.2^\circ$ 、 $18.0\pm0.2^\circ$ 、 $25.4\pm0.2^\circ$ 、 $28.7\pm0.2^\circ$ 、 $39.2\pm0.2^\circ$ 、 $42.0\pm0.2^\circ$ 、 $50.0\pm0.2^\circ$ 、 $56.4\pm0.2^\circ$ 、 $60.1\pm0.2^\circ$ 、 $65.2\pm0.2^\circ$ 、 $70.1\pm0.2^\circ$ 和 $72.5\pm0.2^\circ$ 。在一些实施方案中，所述盐型 α 型晶型氧化锰是氢型 α 型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述氢型 α 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰： $12.8\pm0.2^\circ$ 、 $18.1\pm0.2^\circ$ 、 $25.7\pm0.2^\circ$ 、 $28.8\pm0.2^\circ$ 、 $36.7\pm0.2^\circ$ 、 $39.0\pm0.2^\circ$ 、 $41.9\pm0.2^\circ$ 、 $49.8\pm0.2^\circ$ 、 $56.4\pm0.2^\circ$ 、 $60.1\pm0.2^\circ$ 、 $65.2\pm0.2^\circ$ 、 $70.1\pm0.2^\circ$ 和 $72.7\pm0.2^\circ$ 。在一些实施方案中，所述氢型 α 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰： $12.7\pm0.2^\circ$ 、 $18.0\pm0.2^\circ$ 、 $25.5\pm0.2^\circ$ 、 $28.7\pm0.2^\circ$ 、 $39.1\pm0.2^\circ$ 、 $42.0\pm0.2^\circ$ 、 $50.0\pm0.2^\circ$ 、 $56.5\pm0.2^\circ$ 、 $60.1\pm0.2^\circ$ 、 $65.2\pm0.2^\circ$ 、 $70.1\pm0.2^\circ$ 和 $72.5\pm0.2^\circ$ 。在一些实施方案中，所述氢型 α 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰： $12.7\pm0.2^\circ$ 、 $18.1\pm0.2^\circ$ 、 $25.4\pm0.2^\circ$ 、 $28.8\pm0.2^\circ$ 、 $39.1\pm0.2^\circ$ 、 $42.0\pm0.2^\circ$ 、 $50.0\pm0.2^\circ$ 、 $56.5\pm0.2^\circ$ 、 $60.0\pm0.2^\circ$ 、 $65.2\pm0.2^\circ$ 、 $70.1\pm0.2^\circ$ 和 $72.5\pm0.2^\circ$ 。

在一些实施方案中，所述呈盐型多晶型物形式的氧化锰是盐型 β 型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述盐型 β 型晶型氧化锰选自钾型 β 型晶型氧化锰和氢型 β 型晶型氧化锰中的一种或两种。在一些实施方案中，所述盐型 β 型晶型氧化锰是钾型 β 型晶型氧化锰。在一些

实施方案中, 所述钾型 β 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰: $28.7\pm0.2^\circ$ 、 $37.4\pm0.2^\circ$ 、 $41.1\pm0.2^\circ$ 、 $42.9\pm0.2^\circ$ 、 $46.2\pm0.2^\circ$ 、 $56.8\pm0.2^\circ$ 、 $59.5\pm0.2^\circ$ 、 $65.0\pm0.2^\circ$ 、 $67.5\pm0.2^\circ$ 和 $72.6\pm0.2^\circ$ 。在一些实施方案中, 所述盐型 β 型晶型氧化锰是氢型 β 型晶型氧化锰。在一些实施方案中, 所述氢型 β 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰: $28.7\pm0.2^\circ$ 、 $37.4\pm0.2^\circ$ 、 $41.1\pm0.2^\circ$ 、 $42.9\pm0.2^\circ$ 、 $46.2\pm0.2^\circ$ 、 $56.8\pm0.2^\circ$ 、 $59.5\pm0.2^\circ$ 、 $65.0\pm0.2^\circ$ 、 $67.5\pm0.2^\circ$ 和 $72.6\pm0.2^\circ$ 。在一些实施方案中, 所述氢型 β 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰: $28.7\pm0.2^\circ$ 、 $37.4\pm0.2^\circ$ 、 $41.1\pm0.2^\circ$ 、 $42.9\pm0.2^\circ$ 、 $46.2\pm0.2^\circ$ 、 $56.8\pm0.2^\circ$ 、 $59.5\pm0.2^\circ$ 、 $65.0\pm0.2^\circ$ 、 $67.5\pm0.2^\circ$ 和 $72.6\pm0.2^\circ$ 。

在一些实施方案中, 所述呈盐型多晶型物形式的氧化锰是盐型 γ 型晶型氧化锰。在一些实施方案中, 所述盐型 γ 型晶型氧化锰选自铵型 γ 型晶型氧化锰和氢型 γ 型晶型氧化锰中的一种或两种。在一些实施方案中, 所述盐型 γ 型晶型氧化锰是铵型 γ 型晶型氧化锰。在一些实施方案中, 所述铵型 γ 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰: $23.0\pm0.2^\circ$ 、 $26.7\pm0.2^\circ$ 、 $34.0\pm0.2^\circ$ 、 $37.1\pm0.2^\circ$ 、 $42.5\pm0.2^\circ$ 、 $50.0\pm0.2^\circ$ 、 $56.3\pm0.2^\circ$ 、 $65.5\pm0.2^\circ$ 和 $69.4\pm0.2^\circ$ 。在一些实施方案中, 所述盐型 γ 型晶型氧化锰是氢型 γ 型晶型氧化锰。在一些实施方案中, 所述氢型 γ 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰: $23.0\pm0.2^\circ$ 、 $26.7\pm0.2^\circ$ 、 $34.0\pm0.2^\circ$ 、 $37.3\pm0.2^\circ$ 、 $42.5\pm0.2^\circ$ 、 $56.3\pm0.2^\circ$ 和 $65.5\pm0.2^\circ$ 。在一些实施方案中, 所述氢型 γ 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰: $23.0\pm0.2^\circ$ 、 $26.7\pm0.2^\circ$ 、 $34.0\pm0.2^\circ$ 、 $37.1\pm0.2^\circ$ 、 $42.5\pm0.2^\circ$ 、 $50.0\pm0.2^\circ$ 、 $56.4\pm0.2^\circ$ 、 $65.5\pm0.2^\circ$ 和 $69.6\pm0.2^\circ$ 。

在一些实施方案中, 所述呈盐型多晶型物形式的氧化锰是盐型 δ

型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述盐型 δ 型晶型氧化锰选自钾型 δ 型晶型氧化锰、氢型 δ 型晶型氧化锰、钠型 δ 型晶型氧化锰、铵型 δ 型晶型氧化锰、钙型 δ 型晶型氧化锰、镁型 δ 型晶型氧化锰、铁型 δ 型晶型氧化锰、亚铁型 δ 型晶型氧化锰、锌型 δ 型晶型氧化锰、

5 铜型 δ 型晶型氧化锰、铋型 δ 型晶型氧化锰、锂型 δ 型晶型氧化锰和银型 δ 型晶型氧化锰中的一种或多种(例如，2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 或 13 种)。在一些实施方案中，所述盐型 δ 型晶型氧化锰是钾型 δ 型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述钾型 δ 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：12.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、24.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、37.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、56.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和

10 65.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。在一些实施方案中，所述钾型 δ 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：12.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、36.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、56.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和 66.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。在一些实施方案中，所述钾型 δ 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：12.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、

15 37.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、56.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和 66.4 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。在一些实施方案中，所述钾型 δ 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：12.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、24.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、37.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和 66.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。在一些实施方案中，所述盐型 δ 型晶型氧化锰是氢型 δ 型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述氢型 δ 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：12.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、25.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、36.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、56.9 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和 66.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。在一些实施方案中，所述氢型 δ 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：12.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、

20 24.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、36.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、55.7 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和 66.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。在一些实施方案中，所述氢型 δ 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：12.6 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、37.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 、57.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 和 66.2 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 。在一些实施方案中，所述氢型 δ 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线

衍射峰： $12.8\pm0.2^\circ$ 、 $37.3\pm0.2^\circ$ 、 $56.7\pm0.2^\circ$ 和 $66.8\pm0.2^\circ$ 。在一些实施方案中，所述盐型 δ 型晶型氧化锰是钠型 δ 型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述钠型 δ 型晶型氧化锰的特征在于其粉末X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性X-射线衍射峰： $12.7\pm0.2^\circ$ 、
5 $37.1\pm0.2^\circ$ 、 $57.2\pm0.2^\circ$ 和 $66.3\pm0.2^\circ$ 。在一些实施方案中，所述盐型 δ 型晶型氧化锰是铵型 δ 型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述铵型 δ 型晶型氧化锰的特征在于其粉末X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性X-射线衍射峰： $12.6\pm0.2^\circ$ 、 $24.9\pm0.2^\circ$ 、 $36.9\pm0.2^\circ$ 、 $56.9\pm0.2^\circ$ 和 $66.1\pm0.2^\circ$ 。在一些实施方案中，所述盐型 δ 型晶型氧化锰是钙型 δ
10 型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述钙型 δ 型晶型氧化锰的特征在于其粉末X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性X-射线衍射峰： $8.9\pm0.2^\circ$ 、 $12.6\pm0.2^\circ$ 、 $18.5\pm0.2^\circ$ 和 $37.0\pm0.2^\circ$ 。在一些实施方案中，所述盐型 δ 型晶型氧化锰是镁型 δ 型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述镁型 δ 型晶型氧化锰的特征在于其粉末X-射线衍射图谱
15 显示出具有在以下 2θ 角处的特征性X-射线衍射峰： $9.0\pm0.2^\circ$ 、 $18.5\pm0.2^\circ$ 和 $28.1\pm0.2^\circ$ 。在一些实施方案中，所述盐型 δ 型晶型氧化锰是铁型 δ 型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述铁型 δ 型晶型氧化锰的特征在于其粉末X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性X-射线衍射峰： $12.3\pm0.2^\circ$ 、 $25.0\pm0.2^\circ$ 、 $36.8\pm0.2^\circ$ 、 $56.7\pm0.2^\circ$ 和 $66.2\pm0.2^\circ$ 。
20 在一些实施方案中，所述盐型 δ 型晶型氧化锰是亚铁型 δ 型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述亚铁型 δ 型晶型氧化锰的特征在于其粉末X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性X-射线衍射峰： $12.6\pm0.2^\circ$ 、 $24.9\pm0.2^\circ$ 、 $36.8\pm0.2^\circ$ 、 $56.5\pm0.2^\circ$ 和 $66.7\pm0.2^\circ$ 。在一些实施方案中，所述盐型 δ 型晶型氧化锰是锌型 δ 型晶型氧化锰。在一些实
25 施方案中，所述锌型 δ 型晶型氧化锰的特征在于其粉末X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性X-射线衍射峰： $12.5\pm0.2^\circ$ 、 $25.2\pm0.2^\circ$ 、 $36.9\pm0.2^\circ$ 、 $56.7\pm0.2^\circ$ 和 $66.9\pm0.2^\circ$ 。在一些实施方案中，所述盐型 δ 型晶型氧化锰是镧型 δ 型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述镧型 δ 型晶型氧化锰的特征在于其粉末X-射线衍射图谱显示出具

- 有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰： $9.2\pm 0.2^\circ$ 、 $12.5\pm 0.2^\circ$ 、 $18.3\pm 0.2^\circ$ 、 $25.0\pm 0.2^\circ$ 和 $37.0\pm 0.2^\circ$ 。在一些实施方案中，所述盐型 δ 型晶型氧化锰是铋型 δ 型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述铋型 δ 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰： $12.6\pm 0.2^\circ$ 、 $25.2\pm 0.2^\circ$ 、 $37.1\pm 0.2^\circ$ 、 $56.7\pm 0.2^\circ$ 和 $67.0\pm 0.2^\circ$ 。在一些实施方案中，所述盐型 δ 型晶型氧化锰是锂型 δ 型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述锂型 δ 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰： $12.6\pm 0.2^\circ$ 、 $25.0\pm 0.2^\circ$ 、 $36.9\pm 0.2^\circ$ 、 $56.5\pm 0.2^\circ$ 和 $66.8\pm 0.2^\circ$ 。
- 10 在一些实施方案中，所述盐型 δ 型晶型氧化锰是银型 δ 型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述银型 δ 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰： $12.5\pm 0.2^\circ$ 、 $24.9\pm 0.2^\circ$ 、 $36.8\pm 0.2^\circ$ 、 $56.7\pm 0.2^\circ$ 和 $66.9\pm 0.2^\circ$ 。

在一些实施方案中，所述呈盐型多晶型物形式的氧化锰是盐型 λ 型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述盐型 λ 型晶型氧化锰选自锂型 λ 型晶型氧化锰和氢型 λ 型晶型氧化锰的一种或两种。在一些实施方案中，所述盐型 λ 型晶型氧化锰是锂型 λ 型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述盐型 λ 型晶型氧化锰是氢型 λ 型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述氢型 λ 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰： $19.0\pm 0.2^\circ$ 、 $37.1\pm 0.2^\circ$ 、 $45.1\pm 0.2^\circ$ 、 $49.5\pm 0.2^\circ$ 、 $59.7\pm 0.2^\circ$ 、 $65.6\pm 0.2^\circ$ 和 $69.1\pm 0.2^\circ$ 。

在一些实施方案中，所述呈盐型多晶型物形式的氧化锰是盐型 ε 型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述盐型 ε 型晶型氧化锰选自钾型 ε 型晶型氧化锰和氢型 ε 型晶型氧化锰中的一种或两种。在一些实施方案中，所述盐型 ε 型晶型氧化锰是钾型 ε 型晶型氧化锰。在一些实施方案中，所述钾型 ε 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰： $21.0\pm 0.2^\circ$ 、 $37.1\pm 0.2^\circ$ 、 $42.5\pm 0.2^\circ$ 、 $56.0\pm 0.2^\circ$ 和 $66.8\pm 0.2^\circ$ 。在一些实施方案中，所述盐型 ε 型

晶型氧化锰是氢型 ϵ 型晶型氧化锰。在一些实施方案中, 所述氢型 ϵ 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰: $21.0\pm 0.2^\circ$ 、 $37.1\pm 0.2^\circ$ 、 $42.5\pm 0.2^\circ$ 、 $56.0\pm 0.2^\circ$ 和 $66.8\pm 0.2^\circ$ 。

- 5 在一些实施方案中, 所述呈盐型多晶型物形式的氧化锰是盐型 R 型晶型氧化锰。在一些实施方案中, 所述盐型 R 型晶型氧化锰是氢型 R 型晶型氧化锰。在一些实施方案中, 所述氢型 R 型晶型氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰: $22.0\pm 0.2^\circ$ 、 $35.0\pm 0.2^\circ$ 、 $36.9\pm 0.2^\circ$ 、 $38.5\pm 0.2^\circ$ 、 $41.2\pm 0.2^\circ$ 、
10 $46.8\pm 0.2^\circ$ 和 $54.0\pm 0.2^\circ$ 。

- 在一些实施方案中, 所述呈盐型多晶型物形式的氧化锰是盐型无定形氧化锰。在一些实施方案中, 所述盐型无定形氧化锰选自钾型无定形氧化锰和氢型无定形氧化锰中的一种或两种。在一些实施方案中, 所述盐型无定形氧化锰是钾型无定形氧化锰。在一些实施方案中, 所
15 述钾型无定形氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱未显示出明显的特征性 X-射线衍射峰。在一些实施方案中, 所述盐型无定形氧化锰是氢型无定形氧化锰。在一些实施方案中, 所述氢型无定形氧化锰的特征在于其粉末 X-射线衍射图谱未显示出明显的特征性 X-射线衍射峰。

- 20 本公开所述的不溶性含锰的化合物(例如, 氧化锰)在模拟肠液(SIF)测定中显示出高的尿酸清除容量。所述模拟肠液(SIF)测定可以采用本领域技术人员已知的方法来测量。例如, 在一些实施方案中, 所述模拟肠液(SIF)测定是在尿酸的浓度为约 8.4 ± 0.2 mg/dL, 例如 8.2 mg/dL、8.3 mg/dL、8.4 mg/dL、8.5 mg/dL 或 8.6 mg/dL 的 SIF 中测量的。在
25 一些实施方案中, 所述 SIF 的 pH 值为约 6.8 ± 0.2 , 例如约 6.6、6.7、6.8、6.9 或 7.0。在一些实施方案中, 所述 SIF 的磷酸根含量为约 10 mM 至 100 mM, 例如约 10 mM 至 100 mM、约 20 mM 至 90 mM、约 30 mM 至 80 mM、约 40 mM 至 60 mM 或约 50 mM。在一些实施方案中, 所

述模拟肠液(SIF)测定是在尿酸的浓度为约 8.4 ± 0.2 mg/dL, pH 值为约 6.8 ± 0.2 , 含有约 10 mM 至 100 mM 磷酸根的 SIF 中测量的。在一些实施方案中, 所述模拟肠液(SIF)测定是在约 25°C 至 37°C 之间的温度, 例如约 25°C 至 26°C 、 25°C 至 27°C 、 25°C 至 28°C 、 25°C 至 29°C 、 25°C 至 30°C 、 25°C 至 31°C 、 25°C 至 32°C 、 25°C 至 33°C 、 25°C 至 34°C 、 25°C 至 35°C 、 25°C 至 36°C 、 26°C 至 37°C 、 27°C 至 37°C 、 28°C 至 37°C 、 29°C 至 37°C 、 30°C 至 37°C 、 31°C 至 37°C 、 32°C 至 37°C 、 33°C 至 37°C 、 34°C 至 37°C 、 35°C 至 37°C 或 36°C 至 37°C 之间的温度进行的。在一些实施方案中, 所述模拟肠液(SIF)测定是在不溶性含锰的化合物的浓度为约 0.1 g/L 至 2 g/L, 例如约 0.1 g/L 至 0.2 g/L、0.1 g/L 至 0.3 g/L、0.1 g/L 至 0.4 g/L、0.1 g/L 至 0.5 g/L、0.1 g/L 至 0.6 g/L、0.1 g/L 至 0.7 g/L、0.1 g/L 至 0.8 g/L、0.1 g/L 至 0.9 g/L、0.1 g/L 至 1.0 g/L、0.1 g/L 至 1.1 g/L、0.1 g/L 至 1.2 g/L、0.1 g/L 至 1.3 g/L、0.1 g/L 至 1.4 g/L、0.1 g/L 至 1.5 g/L、0.1 g/L 至 1.6 g/L、0.1 g/L 至 1.7 g/L、0.1 g/L 至 1.8 g/L、0.1 g/L 至 1.9 g/L、0.2 g/L 至 2 g/L、0.3 g/L 至 2 g/L、0.4 g/L 至 2 g/L、0.5 g/L 至 2 g/L、0.6 g/L 至 2 g/L、0.7 g/L 至 2 g/L、0.8 g/L 至 2 g/L、0.9 g/L 至 2 g/L、1.0 g/L 至 2 g/L、1.1 g/L 至 2 g/L、1.2 g/L 至 2 g/L、1.3 g/L 至 2 g/L、1.4 g/L 至 2 g/L、1.5 g/L 至 2 g/L、1.6 g/L 至 2 g/L、1.7 g/L 至 2 g/L、1.8 g/L 至 2 g/L 或 1.9 g/L 至 2.0 g/L 的条件下进行的。在一些实施方案中, 所述模拟肠液(SIF)测定是在振荡的条件下进行的。振荡的频率可以是, 例如, ≥ 50 rpm、 ≥ 100 rpm、 ≥ 150 rpm、 ≥ 200 rpm、 ≥ 250 rpm、 ≥ 300 rpm 或更高。在一些实施方案中, 所述模拟肠液(SIF)测定是使用尿酸的浓度为约 8.4 ± 0.2 mg/dL 的模拟肠液(SIF), 在约 25°C 至 37°C 之间的温度, 氧化锰的浓度为约 0.1 g/L 至 2 g/L, 并且在振荡的条件下进行的。在一些实施方案中, 所述模拟肠液(SIF)测定的持续时间 ≥ 5 min, 例如 ≥ 10 min、 ≥ 15 min、 ≥ 20 min、 ≥ 25 min、 ≥ 30 min、 ≥ 35 min、 ≥ 40 min、 ≥ 45 min、 ≥ 50 min、 ≥ 55 min、 ≥ 60 min、 ≥ 90 min、 ≥ 120 min、 ≥ 180 min、 ≥ 240 min、 ≥ 300 min、 ≥ 360 min、 ≥ 420 min、 ≥ 480 min、 ≥ 520 min 或 ≥ 600 min。

在一些实施方案中, 所述不溶性含锰的化合物(例如, 氧化锰)在模

拟肠液(SIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 50 mg/g 至约 1000 mg/g。

在一些实施方案中,所述不溶性含锰的化合物(例如,氧化锰)在模拟肠液(SIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 100 mg/g 至约 900 mg/g。

在一些实施方案中,所述不溶性含锰的化合物(例如,氧化锰)在模拟肠液(SIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 200 mg/g 至约 800 mg/g。

例如,在一些实施方案中,所述不溶性含锰的化合物(例如,氧化锰)在模拟肠液(SIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 100 mg/g 至约 1000 mg/g、约 150 mg/g 至约 1000 mg/g、约 200 mg/g 至约 1000 mg/g、约 250 mg/g 至约 1000 mg/g、约 300 mg/g 至约 1000 mg/g、约 350 mg/g 至约 1000 mg/g、约 400 mg/g 至约 1000 mg/g、约 450 mg/g 至约 1000 mg/g、约 500 mg/g 至约 1000 mg/g、约 550 mg/g 至约 1000 mg/g、约 600 mg/g 至约 1000 mg/g、约 650 mg/g 至约 1000 mg/g、约 700 mg/g 至约 1000 mg/g、约 750 mg/g 至约 1000 mg/g、约 800 mg/g 至约 1000 mg/g、约 850 mg/g 至约 1000 mg/g、约 900 mg/g 至约 1000 mg/g、约 950 mg/g 至约 1000 mg/g、约 100 mg/g 至约 900 mg/g、约 150 mg/g 至约 900 mg/g、约 200 mg/g 至约 900 mg/g、约 250 mg/g 至约 900 mg/g、约 300 mg/g 至约 900 mg/g、约 350 mg/g 至约 900 mg/g、约 400 mg/g 至约 900 mg/g、约 450 mg/g 至约 900 mg/g、约 500 mg/g 至约 900 mg/g、约 550 mg/g 至约 900 mg/g、约 600 mg/g 至约 900 mg/g、约 650 mg/g 至约 900 mg/g、约 700 mg/g 至约 900 mg/g、约 750 mg/g 至约 900 mg/g、约 800 mg/g 至约 900 mg/g、约 850 mg/g 至约 900 mg/g、约 100 mg/g 至约 800 mg/g、约 150 mg/g 至约 800 mg/g、约 200 mg/g 至约 800 mg/g、约 250 mg/g 至约 800 mg/g、约 300 mg/g 至约 800 mg/g、约 350 mg/g 至约 800 mg/g、约 400 mg/g 至约 800 mg/g、约 450 mg/g 至约 800 mg/g、约 500 mg/g 至约 800 mg/g、约 550 mg/g 至约 800 mg/g、约 600 mg/g 至约 800 mg/g、约 650 mg/g 至约 800 mg/g、约 700 mg/g 至约 800 mg/g、约 750 mg/g 至约 800 mg/g、约 100 mg/g 至约 700 mg/g、约 150 mg/g 至约 700 mg/g、约 200 mg/g 至约 700 mg/g、约 250 mg/g 至约 700 mg/g、约 300 mg/g

- 至约 700 mg/g、约 350 mg/g 至约 700 mg/g、约 400 mg/g 至约 700 mg/g、
约 450 mg/g 至约 700 mg/g、约 500 mg/g 至约 700 mg/g、约 550 mg/g
至约 700 mg/g、约 600 mg/g 至约 700 mg/g、约 650 mg/g 至约 700 mg/g、
约 100 mg/g 至约 600 mg/g、约 150 mg/g 至约 600 mg/g、约 200 mg/g
5 至约 600 mg/g、约 250 mg/g 至约 600 mg/g、约 300 mg/g 至约 600 mg/g、
约 350 mg/g 至约 600 mg/g、约 400 mg/g 至约 600 mg/g、约 450 mg/g
至约 600 mg/g、约 500 mg/g 至约 600 mg/g、约 550 mg/g 至约 600 mg/g、
约 100 mg/g 至约 500 mg/g、约 150 mg/g 至约 500 mg/g、约 200 mg/g
至约 500 mg/g、约 250 mg/g 至约 500 mg/g、约 300 mg/g 至约 500 mg/g、
10 约 350 mg/g 至约 500 mg/g、约 400 mg/g 至约 500 mg/g、约 450 mg/g
至约 500 mg/g、约 100 mg/g 至约 400 mg/g、约 150 mg/g 至约 400 mg/g、
约 200 mg/g 至约 400 mg/g、约 250 mg/g 至约 400 mg/g、约 300 mg/g
至约 400 mg/g、约 350 mg/g 至约 400 mg/g、约 100 mg/g 至约 300 mg/g、
约 150 mg/g 至约 300 mg/g、约 200 mg/g 至约 300 mg/g、约 250 mg/g
15 至约 300 mg/g、约 100 mg/g 至约 200 mg/g 或约 150 mg/g 至约 200 mg/g。

本公开所述的不溶性含锰的化合物(例如, 氧化锰)在模拟空腹小肠液(FaSSIF)和/或模拟进食小肠液(FeSSIF)测定中也显示出高的尿酸清除容量。所述模拟空腹小肠液(FaSSIF)或模拟进食小肠液(FeSSIF)测定可以采用本领域技术人员已知的方法来测量。在一些实施方案中, 所
20 述模拟空腹小肠液(FaSSIF)或模拟进食小肠液(FeSSIF)测定是在尿酸的浓度为约 8.4 ± 0.2 mg/dL, 例如 8.2 mg/dL、8.3 mg/dL、8.4 mg/dL、8.5 mg/dL 或 8.6 mg/dL 的 FaSSIF 或 FeSSIF 中测量的。在一些实施方案中, 所述模拟空腹小肠液(FaSSIF)或模拟进食小肠液(FeSSIF)测定是在约 25°C 至 37°C 之间的温度, 例如约 25°C 至 26°C、25°C 至 27°C、25°C 至
25 28°C、25°C 至 29°C、25°C 至 30°C、25°C 至 31°C、25°C 至 32°C、25°C 至 33°C、25°C 至 34°C、25°C 至 35°C、25°C 至 36°C、26°C 至 37°C、27°C 至 37°C、28°C 至 37°C、29°C 至 37°C、30°C 至 37°C、31°C 至 37°C、32°C 至 37°C、33°C 至 37°C、34°C 至 37°C、35°C 至 37°C 或 36°C 至 37°C 之间的温度进行的。在一些实施方案中, 所述模拟空腹小肠液(FaSSIF)或模

拟进食小肠液(FeSSIF)测定是在不溶性含锰的化合物的浓度为约 0.1 g/L 至 2 g/L, 例如约 0.1 g/L 至 0.2 g/L、0.1 g/L 至 0.3 g/L、0.1 g/L 至 0.4 g/L、0.1 g/L 至 0.5 g/L、0.1 g/L 至 0.6 g/L、0.1 g/L 至 0.7 g/L、0.1 g/L 至 0.8 g/L、0.1 g/L 至 0.9 g/L、0.1 g/L 至 1.0 g/L、0.1 g/L 至 1.1 g/L、
5 0.1 g/L 至 1.2 g/L、0.1 g/L 至 1.3 g/L、0.1 g/L 至 1.4 g/L、0.1 g/L 至 1.5 g/L、0.1 g/L 至 1.6 g/L、0.1 g/L 至 1.7 g/L、0.1 g/L 至 1.8 g/L、0.1 g/L 至 1.9 g/L、0.2 g/L 至 2 g/L、0.3 g/L 至 2 g/L、0.4 g/L 至 2 g/L、0.5 g/L 至 2 g/L、0.6 g/L 至 2 g/L、0.7 g/L 至 2 g/L、0.8 g/L 至 2 g/L、0.9 g/L 至 2 g/L、1.0 g/L 至 2 g/L、1.1 g/L 至 2 g/L、1.2 g/L 至 2 g/L、1.3 g/L
10 至 2 g/L、1.4 g/L 至 2 g/L、1.5 g/L 至 2 g/L、1.6 g/L 至 2 g/L、1.7 g/L 至 2 g/L、1.8 g/L 至 2 g/L 或 1.9 g/L 至 2.0 g/L 的条件下进行的。在一些实施方案中, 所述模拟空腹小肠液(FaSSIF)或模拟进食小肠液(FeSSIF)测定是在振荡的条件下进行的。振荡的频率可以是, 例如, ≥ 50 rpm、 ≥ 100 rpm、 ≥ 150 rpm、 ≥ 200 rpm、 ≥ 250 rpm、 ≥ 300 rpm 或更高。
15 在一些实施方案中, 所述模拟空腹小肠液(FaSSIF)或模拟进食小肠液(FeSSIF)测定是使用尿酸的浓度为约 8.4 ± 0.2 mg/dL 的模拟空腹小肠液(FaSSIF)或模拟进食小肠液(FeSSIF), 在约 25°C 至 37°C 之间的温度, 氧化锰的浓度为约 0.1 g/L 至 2 g/L, 并且在振荡的条件下进行的。在一些实施方案中, 所述模拟空腹小肠液(FaSSIF)或模拟进食小肠液
20 (FeSSIF)测定的持续时间 ≥ 5 min, 例如 ≥ 10 min、 ≥ 15 min、 ≥ 20 min、 ≥ 25 min、 ≥ 30 min、 ≥ 35 min、 ≥ 40 min、 ≥ 45 min、 ≥ 50 min、 ≥ 55 min、 ≥ 60 min、 ≥ 90 min、 ≥ 120 min、 ≥ 180 min、 ≥ 240 min、 ≥ 300 min、 ≥ 360 min、 ≥ 420 min、 ≥ 480 min、 ≥ 520 min 或 ≥ 600 min。

在一些实施方案中, 所述不溶性含锰的化合物(例如, 氧化锰)在模
25 拟空腹小肠液(FaSSIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 200 mg/g 至约 800 mg/g。

在一些实施方案中, 所述不溶性含锰的化合物(例如, 氧化锰)在模
拟进食小肠液(FeSSIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 200 mg/g 至约

800 mg/g。

例如，在一些实施方案中，所述不溶性含锰的化合物(例如，氧化锰)在模拟空腹小肠液(FaSSIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 250 mg/g 至约 800 mg/g、约 300 mg/g 至约 800 mg/g、约 350 mg/g 至约 800 mg/g、约 400 mg/g 至约 800 mg/g、约 450 mg/g 至约 800 mg/g、约 500 mg/g 至约 800 mg/g、约 550 mg/g 至约 800 mg/g、约 600 mg/g 至约 800 mg/g、约 650 mg/g 至约 800 mg/g、约 700 mg/g 至约 800 mg/g、约 750 mg/g 至约 800 mg/g、约 200 mg/g 至约 700 mg/g、约 250 mg/g 至约 700 mg/g、约 300 mg/g 至约 700 mg/g、约 350 mg/g 至约 700 mg/g、约 400 mg/g 至约 700 mg/g、约 450 mg/g 至约 700 mg/g、约 500 mg/g 至约 700 mg/g、约 550 mg/g 至约 700 mg/g、约 600 mg/g 至约 700 mg/g、约 650 mg/g 至约 700 mg/g、约 200 mg/g 至约 600 mg/g、约 250 mg/g 至约 600 mg/g、约 300 mg/g 至约 600 mg/g、约 350 mg/g 至约 600 mg/g、约 400 mg/g 至约 600 mg/g、约 450 mg/g 至约 600 mg/g、约 500 mg/g 至约 600 mg/g、约 550 mg/g 至约 600 mg/g、约 200 mg/g 至约 500 mg/g、约 250 mg/g 至约 500 mg/g、约 300 mg/g 至约 500 mg/g、约 350 mg/g 至约 500 mg/g、约 400 mg/g 至约 500 mg/g、约 450 mg/g 至约 500 mg/g、约 200 mg/g 至约 400 mg/g、约 250 mg/g 至约 400 mg/g、约 300 mg/g 至约 400 mg/g、约 350 mg/g 至约 400 mg/g、约 200 mg/g 至约 300 mg/g 或约 250 mg/g 至约 300 mg/g。在一些实施方案中，所述不溶性含锰的化合物在模拟进食小肠液(FeSSIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 250 mg/g 至约 800 mg/g、约 300 mg/g 至约 800 mg/g、约 350 mg/g 至约 800 mg/g、约 400 mg/g 至约 800 mg/g、约 450 mg/g 至约 800 mg/g、约 500 mg/g 至约 800 mg/g、约 550 mg/g 至约 800 mg/g、约 600 mg/g 至约 800 mg/g、约 650 mg/g 至约 800 mg/g、约 700 mg/g 至约 800 mg/g、约 750 mg/g 至约 800 mg/g、约 200 mg/g 至约 700 mg/g、约 250 mg/g 至约 700 mg/g、约 300 mg/g 至约 700 mg/g、约 350 mg/g 至约 700 mg/g、约 400 mg/g 至约 700 mg/g、约 450 mg/g 至约 700 mg/g、约 500 mg/g 至约 700 mg/g、约 550 mg/g 至约 700 mg/g、约 600 mg/g 至约 700 mg/g、约 650 mg/g

至约 700 mg/g、约 200 mg/g 至约 600 mg/g、约 250 mg/g 至约 600 mg/g、
约 300 mg/g 至约 600 mg/g、约 350 mg/g 至约 600 mg/g、约 400 mg/g
至约 600 mg/g、约 450 mg/g 至约 600 mg/g、约 500 mg/g 至约 600 mg/g、
约 550 mg/g 至约 600 mg/g、约 200 mg/g 至约 500 mg/g、约 250 mg/g
5 至约 500 mg/g、约 300 mg/g 至约 500 mg/g、约 350 mg/g 至约 500 mg/g、
约 400 mg/g 至约 500 mg/g、约 450 mg/g 至约 500 mg/g、约 200 mg/g
至约 400 mg/g、约 250 mg/g 至约 400 mg/g、约 300 mg/g 至约 400 mg/g、
约 350 mg/g 至约 400 mg/g、约 200 mg/g 至约 300 mg/g 或约 250 mg/g
至约 300 mg/g。

10 在一些实施方案中，所述药物为口服制剂。

在一些实施方案中，所述口服制剂是固体口服制剂。在一些实施方案中，所述固体口服制剂是散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、丸剂或锭剂。在一些实施方案中，所述口服制剂是液体口服制剂。

在一些实施方案中，所述药物不包含额外的治疗剂。

15 在一些实施方案中，所述药物包含有效量的不溶性含锰的化合物(例如，氧化锰)。在一些实施方案中，所述药物包含约 3mg 至约 3000mg、约 3mg 至约 1500mg、约 5mg 至约 500mg 或约 10mg 至约 200mg 的不溶性含锰的化合物。例如，在一些实施方案中，所述药物包含约 3mg 至约 3000mg、约 3mg 至约 2500mg、约 3mg 至约 2000mg、约 3mg 至
20 约 1500mg、约 3mg 至约 1000mg、约 3mg 至约 900mg、约 3mg 至约 800mg、约 3mg 至约 700mg、约 3mg 至约 600mg、约 3mg 至约 500mg、约 3mg 至约 400mg、约 3mg 至约 300mg、约 3mg 至约 200mg、约 5mg 至约 3000mg、约 5mg 至约 2500mg、约 5mg 至约 2000mg、约 5mg 至约 1500mg、约 5mg 至约 1000mg、约 5mg 至约 900mg、约 5mg 至约
25 800mg、约 5mg 至约 700mg、约 5mg 至约 600mg、约 5mg 至约 500mg、约 5mg 至约 400mg、约 5mg 至约 300mg、约 5mg 至约 200mg、约 10mg 至约 3000mg、约 10mg 至约 2500mg、约 10mg 至约 2000mg、约 10mg 至约 1500mg、约 10mg 至约 1000mg、约 10mg 至约 900mg、约 10mg

至约 800mg、约 10mg 至约 700mg、约 10mg 至约 600mg、约 10mg 至约 500mg、约 10mg 至约 400mg、约 10mg 至约 300mg 或约 10mg 至约 200mg 的不溶性含锰的化合物。在一些实施方案中，所述药物包含约 15mg、约 20mg、约 25mg、约 30mg、约 35mg、约 40mg、约 45mg、
5 约 50mg、约 55mg、约 60mg、约 65mg、约 70mg、约 75mg、约 80mg、约 85mg、约 90mg、约 100mg、约 110mg、约 120mg、约 130mg、约 140mg、约 150mg、约 160mg、约 170mg、约 180mg、约 190mg、约 200mg、约 300mg、约 400mg、约 500mg、约 600mg、约 700mg、约 800mg、约 900mg、约 1000mg、约 1500mg、约 2000mg、约 2500mg
10 或约 3000 mg 的不溶性含锰的化合物。

在一些实施方案中，所述哺乳动物是人。在一些实施方案中，所述哺乳动物是年龄 ≥ 18 周岁的成人男性。在一些实施方案中，所述哺乳动物是年龄 ≥ 18 周岁且 < 60 周岁的成人男性。在一些实施方案中，所述哺乳动物是年龄 ≥ 60 周岁的成人男性。在一些实施方案中，所述哺乳动物是年龄 ≥ 18 周岁的成人女性。在一些实施方案中，所述哺乳动物是年龄 ≥ 18 周岁且 < 49 周岁的成人女性。在一些实施方案中，所述哺乳动物是年龄 ≥ 49 周岁的成人女性。
15

在一些实施方案中，所述哺乳动物是具有降低的经由肾脏清除尿酸能力的哺乳动物。例如，在一些实施方案中，所述哺乳动物是患有痛风性尿路结石、痛风性肾病和糖尿病中的一种或多种的哺乳动物。在一些实施方案中，所述哺乳动物是患有痛风性尿路结石的哺乳动物。在一些实施方案中，所述哺乳动物是患有痛风性肾病，例如肾炎、肾盂肾炎、肾盂积水、尿酸性肾石病、肾功能障碍、肾衰竭和尿毒症中的至少一种的哺乳动物。在一些实施方案中，所述哺乳动物是患有糖尿病
20 的哺乳动物。
25

在一些实施方案中，所述消化道是肠道。例如，在一些实施方案中，所述消化道是小肠。在一些实施方案中，所述消化道是十二指肠。在一些实施方案中，所述消化道是空肠。在一些实施方案中，所述消化

道是回肠。在一些实施方案中，所述消化道是大肠。在一些实施方案中，所述消化道是盲肠。在一些实施方案中，所述消化道是结肠(例如，升结肠、横结肠、降结肠和乙状结肠中的一种或多种)。在一些实施方案中，所述消化道是直肠。在一些实施方案中，所述消化道是小肠和/或大肠。在一些实施方案中，所述消化道是十二指肠、空肠和回肠中的一种或多种。在一些实施方案中，所述消化道是盲肠、结肠和直肠中的一种或多种。在一些实施方案中，所述消化道是十二指肠、空肠、回肠、盲肠、结肠和直肠中的一种或多种。

在一些实施方案中，所述与血液和/或消化道中尿酸水平升高相关的疾病或病症选自下组中的至少一种：痛风、痛风并发症、高尿酸血症、未达到通常确诊为高尿酸血症的水平的较高尿酸水平、心血管疾病、糖尿病、糖尿病相关的病况、胰岛素抗性、代谢综合征、甲状腺功能减退、甲状旁腺功能亢进、肥胖症、炎症、肌肉痉挛、局部肿胀、关节疼痛、恶性肿瘤、肿瘤溶解综合征、真性红细胞增多症、认知障碍、牛皮癣、结节病、非酒精性脂肪性肝病、脑卒中、溶血性贫血、先天性代谢遗传错误、中毒、子痫以及血液、骨髓或实体器官的移植。

在一些实施方案中，所述痛风是急性痛风、慢性痛风或难治性痛风。

在一些实施方案中，所述痛风并发症是痛风性关节炎、痛风性尿路结石和痛风性肾病中的至少一种。

在一些实施方案中，所述痛风性肾病是肾炎、肾盂肾炎、肾盂积水、尿酸性肾石病、肾功能障碍、肾衰竭和尿毒症中的至少一种。

在一些实施方案中，所述心血管疾病是高血压、冠心病、心力衰竭、先天性心脏病、深静脉血栓、肺栓塞、主动脉瘤、主动脉夹层、高脂血症、心肌梗塞和动脉粥样硬化中的至少一种。

在一些实施方案中，所述高尿酸血症是原发性高尿酸血症或继发性高尿酸血症。

在一些实施方案中,所述继发性高尿酸血症是与药物有关的高尿酸血症和与其它医学状况有关的高尿酸血症中的至少一种。

在一些实施方案中,所述糖尿病相关的病况是糖尿病肾病、糖尿病周围神经病变、糖尿病视网膜病变、糖尿病大血管病变、糖尿病微血管病变、糖尿病足和糖尿病酮症酸中毒中的至少一种。

在一些实施方案中,所述恶性肿瘤是血液学恶性肿瘤。

在一些实施方案中,所述血液学恶性肿瘤是白血病和多发性骨髓瘤中的至少一种。在一些实施方案中,所述白血病是急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性髓样白血病或慢性髓样白血病。

在一些实施方案中,所述非酒精性脂肪性肝病是非酒精性脂肪性肝炎。

在一些实施方案中,所述中毒是氯仿中毒、四氯化碳中毒和铅中毒中的至少一种。

在一些实施方案中,所述先天性代谢遗传错误是 Lesch—Nyhan 综合征。

在一些实施方案中,在向所述个体施用所述药物之前,所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于 240 μ mol/L、260 μ mol/L、280 μ mol/L、300 μ mol/L、320 μ mol/L、340 μ mol/L、360 μ mol/L、380 μ mol/L、400 μ mol/L 或 420 μ mol/L 至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。在一些实施方案中,在向所述个体施用所述药物之前,所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于 240 μ mol/L 至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。在一些实施方案中,在向所述个体施用所述药物之前,所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于 260 μ mol/L 至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、

55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。在一些实施方案中，在向所述个体施用所述药物之前，所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于 280 μ mol/L 至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。在一些实施方案中，在向所述个体施用所述药物之前，所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于 300 μ mol/L 至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。在一些实施方案中，在向所述个体施用所述药物之前，所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于 320 μ mol/L 至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。在一些实施方案中，在向所述个体施用所述药物之前，所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于 340 μ mol/L 至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。在一些实施方案中，在向所述个体施用所述药物之前，所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于 360 μ mol/L 至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。在一些实施方案中，在向所述个体施用所述药物之前，所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于 380 μ mol/L 至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。在一些实施方案中，在向所述个体施用所述药物之前，所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于 400 μ mol/L 至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。在一些实施方案中，在向所述个体施用所述药物之前，所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于 420 μ mol/L 至少约 1%、2%、

3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

在一些实施方案中，施用所述药物之后所述个体的血液和/或血清尿酸水平与施用所述药物之前相比有所降低。

- 5 例如，在一些实施方案中，施用所述药物之后所述个体的血液和/或血清尿酸水平与施用所述药物之前相比降低了至少约1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

- 再如，在一些实施方案中，施用所述药物之后所述个体的血液和/或血清尿酸水平处于 80 μ mol/L 至 460 μ mol/L 之间、100 μ mol/L 至 450 μ mol/L 之间、150 μ mol/L 至 440 μ mol/L 之间、200 μ mol/L 至 430 μ mol/L 之间、210 μ mol/L 至 420 μ mol/L 之间、80 μ mol/L 至 380 μ mol/L 之间、100 μ mol/L 至 370 μ mol/L 之间或 150 μ mol/L 至 360 μ mol/L 之间。

- 在一些实施方案中，在以有效量施用所述药物 4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h、12h、14h、16h、18h、20h、22h、24h、36h、48h、3 日、4 日、5 日、6 日或 7 日之后，所述个体的血液和/或血清尿酸水平与施用所述药物之前相比有所降低。

在第二个方面中，本公开提供了如本文中所述的含锰的化合物在制备用于吸附哺乳动物的消化道中的尿酸的药物中的用途。

- 20 在一些实施方案中，所述含锰的化合物是不溶性含锰的化合物。

本方面的其它实施方案可参考在上述第一个方面中所详细描述的那些。

- 在第三个方面中，本公开提供了一种用于预防和/或治疗哺乳动物个体的血液和/或消化道中尿酸水平升高或与血液和/或消化道中尿酸水平升高相关的疾病或病症的药物组合物，其中所述药物组合物包含不溶性含锰的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

在一些实施方案中，所述药物组合物为口服制剂。

在一些实施方案中，所述口服制剂是固体口服制剂。在一些实施方案中，所述固体口服制剂是散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、丸剂或锭剂。在一些实施方案中，所述口服制剂是液体口服制剂。

5 在一些实施方案中，所述药物组合物不包含额外的治疗剂。

在一些实施方案中，所述药物组合物包含有效量的不溶性含锰的化合物(例如，氧化锰)。在一些实施方案中，所述药物组合物包含约 3mg 至约 3000mg、约 3mg 至约 1500mg、约 5mg 至约 500mg 或约 10mg 至约 200mg 的不溶性含锰的化合物。例如，在一些实施方案中，所述药物组合物包含约 3mg 至约 3000mg、约 3mg 至约 2500mg、约 3mg 至约 2000mg、约 3mg 至约 1500mg、约 3mg 至约 1000mg、约 3mg 至约 900mg、约 3mg 至约 800mg、约 3mg 至约 700mg、约 3mg 至约 600mg、约 3mg 至约 500mg、约 3mg 至约 400mg、约 3mg 至约 300mg、约 3mg 至约 200mg、约 5mg 至约 3000mg、约 5mg 至约 2500mg、约 5mg 至约 2000mg、约 5mg 至约 1500mg、约 5mg 至约 1000mg、约 5mg 至约 900mg、约 5mg 至约 800mg、约 5mg 至约 700mg、约 5mg 至约 600mg、约 5mg 至约 500mg、约 5mg 至约 400mg、约 5mg 至约 300mg、约 5mg 至约 200mg、约 10mg 至约 3000mg、约 10mg 至约 2500mg、约 10mg 至约 2000mg、约 10mg 至约 1500mg、约 10mg 至约 1000mg、约 10mg 至约 900mg、约 10mg 至约 800mg、约 10mg 至约 700mg、约 10mg 至约 600mg、约 10mg 至约 500mg、约 10mg 至约 400mg、约 10mg 至约 300mg 或约 10mg 至约 200mg 的不溶性含锰的化合物。在一些实施方案中，所述药物组合物包含约 15mg、约 20mg、约 25mg、约 30mg、约 35mg、约 40mg、约 45mg、约 50mg、约 55mg、约 60mg、约 65mg、约 70mg、约 75mg、约 80mg、约 85mg、约 90mg、约 100mg、约 110mg、约 120mg、约 130mg、约 140mg、约 150mg、约 160mg、约 170mg、约 180mg、约 190mg、约 200mg、约 300mg、约 400mg、约 500mg、约 600mg、约 700mg、

约 800mg、约 900mg、约 1000mg、约 1500mg、约 2000mg、约 2500mg 或约 3000 mg 的不溶性含锰的化合物。

在一些实施方案中，在向所述个体施用所述药物组合物之前，所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于 240 μ mol/L、260 μ mol/L、280 μ mol/L、
5 300 μ mol/L、320 μ mol/L、340 μ mol/L、360 μ mol/L、380 μ mol/L、400 μ mol/L 或 420 μ mol/L 至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。在一些实施方案中，在向所述个体施用所述药物组合物之前，所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于 240 μ mol/L
10 至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。在一些实施方案中，在向所述个体施用所述药物组合物之前，所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于 260 μ mol/L 至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、
15 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。在一些实施方案中，在向所述个体施用所述药物组合物之前，所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于 280 μ mol/L 至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。在一些实
20 施方案中，在向所述个体施用所述药物组合物之前，所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于 300 μ mol/L 至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。在一些实施方案中，在向所述个体施用所述药物组合物之前，所述个体的血液和/或血
25 清尿酸水平高于 320 μ mol/L 至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。在一些实施方案中，在向所述个体施用所述药物组合物之前，所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于 340 μ mol/L 至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、

- 30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。在一些实施方案中，在向所述个体施用所述药物组合物之前，所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于360 μ mol/L至少约1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、
- 5 40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。在一些实施方案中，在向所述个体施用所述药物组合物之前，所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于380 μ mol/L至少约1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。
- 10 在一些实施方案中，在向所述个体施用所述药物组合物之前，所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于400 μ mol/L至少约1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。在一些实施方案中，在向所述个体施用所述药物组合物之前，所述个体的血液
- 15 和/或血清尿酸水平高于420 μ mol/L至少约1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。

在一些实施方案中，施用所述药物组合物之后所述个体的血液和/或血清尿酸水平与施用所述药物组合物之前相比有所降低。

- 20 例如，在一些实施方案中，施用所述药物组合物之后所述个体的血液和/或血清尿酸水平与施用所述药物组合物之前相比降低了至少约1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。

- 25 再如，在一些实施方案中，施用所述药物组合物之后所述个体的血液和/或血清尿酸水平处于80 μ mol/L至460 μ mol/L之间、100 μ mol/L至450 μ mol/L之间、150 μ mol/L至440 μ mol/L之间、200 μ mol/L至430 μ mol/L之间、210 μ mol/L至420 μ mol/L之间、80 μ mol/L至380 μ mol/L

之间、100 μ mol/L 至 370 μ mol/L 之间或 150 μ mol/L 至 360 μ mol/L 之间。

在一些实施方案中，在以有效量施用所述药物组合物 4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h、12h、14h、16h、18h、20h、22h、24h、36h、48h、3 日、4 日、5 日、6 日或 7 日之后，所述个体的血液和/或血清尿酸水平与施用所述药物组合物之前相比有所降低。

本方面的其它实施方案可参考在上述第一个方面中所详细描述的那些。

在第四个方面中，本公开提供了药盒，其包含：(i) 根据本公开所述的任一种药物组合物；和(ii) 药品说明书和/或药品标签。

如本文通篇中所使用的，术语“药盒”也可替代性地称作“试剂盒”，是指用于盛放药物组合物(任选地呈药学上可接受的制剂如单位剂型的形式)的市售形式的包装。所述包装可以由包括但不限于纸、玻璃、金属和塑料中的一种或多种的材料来制造。在本公开所述的药盒中，药物组合物可以被放置于包装中的至少一个容器内。作为非限制性实例，所述容器可以是例如安瓿、瓶子、试管、袋子、泡罩包装、注射器和/或分配器。除了放置药物组合物的容器以外，所述药盒还可任选地包括额外的一个或多个容器，所述容器包含用于使所述药物组合物稀释或悬浮的药学上可接受的赋形剂。此外，在本公开所述的药盒中，还具有药品说明书和/或药品标签。在本公开的上下文中，“药品说明书”应理解为一份放置在药盒内部的纸质说明书，该说明书旨在提供有关该药物组合物的成分、服用方法、副作用等的信息。此外，“药品标签”应理解为贴附在所述容器和/或包装的外表面上或者本身构成所述容器和/或包装的外表面的一部分的包含与所该药物组合物有关的说明性文字的标签。

在第五个方面中，本公开提供了一种用于预防和/或治疗哺乳动物个体的血液和/或消化道中尿酸水平升高或与血液和/或消化道中尿酸水平升高相关的疾病或病症的方法，其包括向有此需要的个体施用有

效量的不溶性含锰的化合物。

在第六个方面中，本公开提供了一种用于预防和/或治疗哺乳动物个体的血液中尿酸水平升高或与血液中尿酸水平升高相关的疾病或病症的方法，其包括在延长的时段中向有此需要的个体施用有效量的不溶性含锰的化合物。

在第七个方面中，本公开提供了一种用于在哺乳动物个体中维持血液中尿酸水平的方法，其包括在延长的时段中向有此需要的个体施用有效量的不溶性含锰的化合物。

在一些实施方案中，所述方法将所述个体的血液和/或血清尿酸水平维持在不会引起或不容易引起痛风或痛风并发症的血液和/或血清尿酸水平。在一些实施方案中，所述方法将所述个体的血液和/或血清尿酸水平维持在 80 μ mol/L 至 460 μ mol/L 之间、100 μ mol/L 至 450 μ mol/L 之间、150 μ mol/L 至 440 μ mol/L 之间、200 μ mol/L 至 430 μ mol/L 之间、210 μ mol/L 至 420 μ mol/L 之间、80 μ mol/L 至 380 μ mol/L 之间、100 μ mol/L 至 370 μ mol/L 之间或 150 μ mol/L 至 360 μ mol/L 之间。

在一些实施方案中，所述有效量是约 3mg 至约 3000mg 的不溶性含锰的化合物(例如，氧化锰)/日。在一些实施方案中，所述有效量是约 3mg 至约 1500mg 的不溶性含锰的化合物/日。在一些实施方案中，所述有效量是约 5mg 至约 500mg 的不溶性含锰的化合物/日。在一些实施方案中，所述有效量是约 10mg 至约 200mg 的不溶性含锰的化合物/日。例如，在一些实施方案中，所述有效量是约 3mg 至约 3000mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 3mg 至约 1500mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 3mg 至约 1000mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 3mg 至约 900mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 3mg 至约 800mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 3mg 至约 700mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 3mg 至约 600mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 3mg 至约 500mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 3mg 至约 400mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 3mg 至约 300mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 3mg 至约 200mg 的不溶性含锰的化合物

/日、约 5mg 至约 3000mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 5mg 至约 1500mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 5mg 至约 1000mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 5mg 至约 900mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 5mg 至约 800mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 5mg 至约 700mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 5mg 至约 600mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 5mg 至约 500mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 5mg 至约 400mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 5mg 至约 300mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 5mg 至约 200mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 10mg 至约 3000mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 10mg 至约 1500mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 10mg 至约 1000mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 10mg 至约 900mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 10mg 至约 800mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 10mg 至约 700mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 10mg 至约 600mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 10mg 至约 500mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 10mg 至约 400mg 的不溶性含锰的化合物/日、约 10mg 至约 300mg 的不溶性含锰的化合物/日或约 10mg 至约 200mg 的不溶性含锰的化合物/日。在一些实施方案中，所述有效量是约 15mg、约 20mg、约 25mg、约 30mg、约 35mg、约 40mg、约 45mg、约 50mg、约 55mg、约 60mg、约 65mg、约 70mg、约 75mg、约 80mg、约 85mg、约 90mg、约 100mg、约 110mg、约 120mg、约 130mg、约 140mg、约 150mg、约 160mg、约 170mg、约 180mg、约 190mg、约 200mg、约 300mg、约 400mg、约 500mg、约 600mg、约 700mg、约 800mg、约 900mg、约 1000mg、约 1500mg、约 2000mg、约 2500mg 或约 3000 mg 的不溶性含锰的化合物/日。

在一些实施方案中，所述不溶性含锰的化合物(例如，氧化锰)经口服施用。

在一些实施方案中，所述不溶性含锰的化合物(例如，氧化锰)被配制为口服制剂。

在一些实施方案中，所述口服制剂是固体口服制剂。在一些实施方案中，所述固体口服制剂是散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、丸剂或锭剂。在一些实施方案中，所述口服制剂是液体口服制剂。

在一些实施方案中，所述口服制剂包含有效量的不溶性含锰的化合物(例如，氧化锰)。在一些实施方案中，所述口服制剂包含约 3mg 至约 3000mg、约 3mg 至约 1500mg、约 5mg 至约 500mg 或约 10mg 至约 200mg 的不溶性含锰的化合物。例如，在一些实施方案中，所述口服制剂包含约 3mg 至约 3000mg、约 3mg 至约 2500mg、约 3mg 至约 2000mg、约 3mg 至约 1500mg、约 3mg 至约 1000mg、约 3mg 至约 900mg、
10 约 3mg 至约 800mg、约 3mg 至约 700mg、约 3mg 至约 600mg、约 3mg 至约 500mg、约 3mg 至约 400mg、约 3mg 至约 300mg、约 3mg 至约 200mg、约 5mg 至约 3000mg、约 5mg 至约 2500mg、约 5mg 至约 2000mg、约 5mg 至约 1500mg、约 5mg 至约 1000mg、约 5mg 至约 900mg、约 5mg 至约 800mg、约 5mg 至约 700mg、约 5mg 至约 600mg、约 5mg
15 至约 500mg、约 5mg 至约 400mg、约 5mg 至约 300mg、约 5mg 至约 200mg、约 10mg 至约 3000mg、约 10mg 至约 2500mg、约 10mg 至约 2000mg、约 10mg 至约 1500mg、约 10mg 至约 1000mg、约 10mg 至约 900mg、约 10mg 至约 800mg、约 10mg 至约 700mg、约 10mg 至约 600mg、约 10mg 至约 500mg、约 10mg 至约 400mg、约 10mg 至约 300mg 或约
20 10mg 至约 200mg 的不溶性含锰的化合物。在一些实施方案中，所述口服制剂包含约 15mg、约 20mg、约 25mg、约 30mg、约 35mg、约 40mg、约 45mg、约 50mg、约 55mg、约 60mg、约 65mg、约 70mg、约 75mg、约 80mg、约 85mg、约 90mg、约 100mg、约 110mg、约 120mg、约 130mg、约 140mg、约 150mg、约 160mg、约 170mg、约 180mg、约 190mg、
25 约 200mg、约 300mg、约 400mg、约 500mg、约 600mg、约 700mg、约 800mg、约 900mg、约 1000mg、约 1500mg、约 2000mg、约 2500mg 或约 3000 mg 的不溶性含锰的化合物。

在一些实施方案中，每日向所述个体施用所述不溶性含锰的化合物

(例如, 氧化锰)一次、两次或更多次。在一些实施方案中, 每日向所述个体施用所述不溶性含锰的化合物一次。在一些实施方案中, 每日向所述个体施用所述不溶性含锰的化合物两次。在一些实施方案中, 每日向所述个体施用所述不溶性含锰的化合物三次。在一些实施方案中, 每日向所述个体施用所述不溶性含锰的化合物四次以上。

在一些实施方案中, 在延长的时段中向有此需要的个体施用有效量的不溶性含锰的化合物(例如, 氧化锰)。鉴于其有利的生物学性质(包括但不限于低溶解性和/或生理惰性), 可以长期(即, 在延长的时段中)向有此需要的个体施用本公开所述的不溶性含锰的化合物(例如, 氧化锰), 以预防和/或治疗哺乳动物个体的血液和/或消化道中尿酸水平升高或与血液和/或消化道中尿酸水平升高相关的疾病或病症、吸附哺乳动物的消化道中的尿酸和/或在哺乳动物个体中维持血液中(正常的或适当的)尿酸水平。例如, 在一些实施方案中, 所述施用持续1日、2日、3日、4日、5日、6日、1周、2周、3周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、8个月、10个月、1年、1.5年、2年、2.5年、3年、4年、5年、10年或更长时间(例如, 所述个体的生命的整个持续时间)。在一些实施方案中, 所述延长的时段是1日、2日、3日、4日、5日、6日、1周、2周、3周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、8个月、10个月、1年、1.5年、2年、2.5年、3年、4年、5年、10年或更长时间(例如, 所述个体的生命的整个持续时间)。

本公开所述的不溶性含锰的化合物(例如, 氧化锰)对尿酸的吸附效果不受、基本上不受或者较少受到进食的影响, 故所述的不溶性含锰的化合物和食物可以同时服用, 也可以以一定的时间间隔相继服用。因此, 在一些实施方案中, 所述不溶性含锰的化合物和食物同时服用或间隔小于1min、2min、3min、4min、5min、10min、15min、20min、25min或30min服用。在一些实施方案中, 所述不溶性含锰的化合物在进食后30min、40min、50min、1h、1.5h、2h或更长时间服用。所述食物可以是但不限于肉类(如猪肉、牛肉、鸡肉、羊肉、鱼肉、虾肉中

的一种或多种)、蔬菜、水果、谷类(如大米和/或小米)中的一种或多种。

在一些实施方案中,在向所述个体施用所述不溶性含锰的化合物(例如,氧化锰)之前,所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于240 μ mol/L、260 μ mol/L、280 μ mol/L、300 μ mol/L、320 μ mol/L、340 μ mol/L、
5 360 μ mol/L、380 μ mol/L、400 μ mol/L或420 μ mol/L至少约1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。在一些实施方案中,在向所述个体施用所述不溶性含锰的化合物之前,所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于240 μ mol/L至少约1%、2%、
10 3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。在一些实施方案中,在向所述个体施用所述不溶性含锰的化合物之前,所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于260 μ mol/L至少约1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、
15 55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。在一些实施方案中,在向所述个体施用所述不溶性含锰的化合物之前,所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于280 μ mol/L至少约1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。在
20 一些实施方案中,在向所述个体施用所述不溶性含锰的化合物之前,所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于300 μ mol/L至少约1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。在
25 一些实施方案中,在向所述个体施用所述不溶性含锰的化合物之前,所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于320 μ mol/L至少约1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。在
一些实施方案中,在向所述个体施用所述不溶性含锰的化合物之前,所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于340 μ mol/L至少约1%、2%、

3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。在一些实施方案中，在向所述个体施用所述不溶性含锰的化合物之前，所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于 360 μ mol/L 至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。在一些实施方案中，在向所述个体施用所述不溶性含锰的化合物之前，所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于 380 μ mol/L 至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。在一些实施方案中，在向所述个体施用所述不溶性含锰的化合物之前，所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于 400 μ mol/L 至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。在一些实施方案中，在向所述个体施用所述不溶性含锰的化合物之前，所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于 420 μ mol/L 至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。

在一些实施方案中，施用所述不溶性含锰的化合物(例如，氧化锰)之后所述个体的血液和/或血清尿酸水平与施用所述不溶性含锰的化合物之前相比有所降低。

例如，在一些实施方案中，施用所述不溶性含锰的化合物(例如，氧化锰)之后所述个体的血液和/或血清尿酸水平与施用所述不溶性含锰的化合物之前相比降低了至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。

再如，在一些实施方案中，施用所述不溶性含锰的化合物(例如，氧化锰)之后所述个体的血液和/或血清尿酸水平处于 80 μ mol/L 至

460 μ mol/L 之间、100 μ mol/L 至 450 μ mol/L 之间、150 μ mol/L 至 440 μ mol/L 之间、200 μ mol/L 至 430 μ mol/L 之间、210 μ mol/L 至 420 μ mol/L 之间、80 μ mol/L 至 380 μ mol/L 之间、100 μ mol/L 至 370 μ mol/L 之间或 150 μ mol/L 至 360 μ mol/L 之间。

5 在一些实施方案中，在以有效量施用所述不溶性含锰的化合物(例如，氧化锰)4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h、12h、14h、16h、18h、20h、22h、24h、36h、48h、3 日、4 日、5 日、6 日或 7 日之后，所述个体的血液和/或血清尿酸水平与施用所述不溶性含锰的化合物之前相比有所降低。

10 本方面的其它实施方案可参考在上述第一个方面中所详细描述的那些。

 在第八个方面中，本公开提供了一种包含氧化锰的药物组合物，其中所述氧化锰的量足以使得血液和/或血清尿酸水平高于 360 μ mol/L 或 420 μ mol/L 至少约 10%的哺乳动物个体中的血液和/或血清尿酸水平
15 在施用所述药物组合物之后 24 小时内降低至少约 5%。

 在一些实施方案中，所述氧化锰的粒度 $\geq 1\mu$ m，例如为 1 μ m 至 1 mm。

 在一些实施方案中，所述药物组合物为口服制剂。

 在一些实施方案中，所述口服制剂是固体口服制剂。在一些实施方案中，所述固体口服制剂是散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、丸剂或
20 锭剂。在一些实施方案中，所述口服制剂是液体口服制剂。

 在一些实施方案中，所述药物组合物不包含额外的治疗剂。

 在一些实施方案中，所述药物组合物包含有效量的氧化锰。在一些实施方案中，所述药物组合物包含约 3mg 至约 3000mg、约 3mg 至约 1500mg、约 5mg 至约 500mg 或约 10mg 至约 200mg 的氧化锰。例
25 如，在一些实施方案中，所述药物组合物包含约 3mg 至约 3000mg、约 3mg 至约 2500mg、约 3mg 至约 2000mg、约 3mg 至约 1500mg、约 3mg

至约 1000mg、约 3mg 至约 900mg、约 3mg 至约 800mg、约 3mg 至约 700mg、约 3mg 至约 600mg、约 3mg 至约 500mg、约 3mg 至约 400mg、约 3mg 至约 300mg、约 3mg 至约 200mg、约 5mg 至约 3000mg、约 5mg 至约 2500mg、约 5mg 至约 2000mg、约 5mg 至约 1500mg、约 5mg 至约 1000mg、约 5mg 至约 900mg、约 5mg 至约 800mg、约 5mg 至约 700mg、约 5mg 至约 600mg、约 5mg 至约 500mg、约 5mg 至约 400mg、约 5mg 至约 300mg、约 5mg 至约 200mg、约 10mg 至约 3000mg、约 10mg 至约 2500mg、约 10mg 至约 2000mg、约 10mg 至约 1500mg、约 10mg 至约 1000mg、约 10mg 至约 900mg、约 10mg 至约 800mg、约 10mg 至约 700mg、约 10mg 至约 600mg、约 10mg 至约 500mg、约 10mg 至约 400mg、约 10mg 至约 300mg 或约 10mg 至约 200mg 的氧化锰。在一些实施方案中，所述药物组合物包含约 15mg、约 20mg、约 25mg、约 30mg、约 35mg、约 40mg、约 45mg、约 50mg、约 55mg、约 60mg、约 65mg、约 70mg、约 75mg、约 80mg、约 85mg、约 90mg、约 100mg、约 110mg、约 120mg、约 130mg、约 140mg、约 150mg、约 160mg、约 170mg、约 180mg、约 190mg、约 200mg、约 300mg、约 400mg、约 500mg、约 600mg、约 700mg、约 800mg、约 900mg、约 1000mg、约 1500mg、约 2000mg、约 2500mg 或约 3000 mg 的氧化锰。

在一些实施方案中，所述哺乳动物个体中的血液和/或血清尿酸水平高于 360 μ mol/L 或 420 μ mol/L 至少约 15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 或 100%。在一些实施方案中，所述哺乳动物个体中的血液和/或血清尿酸水平高于 360 μ mol/L 至少约 15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 或 100%。在一些实施方案中，所述哺乳动物个体中的血液和/或血清尿酸水平高于 420 μ mol/L 至少约 15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 或 100%。

在一些实施方案中，所述哺乳动物个体中的血液和/或血清尿酸水平在施用所述药物组合物之后 24 小时内降低至少约 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。

- 5 本方面的其它实施方案可参考在上述第一个方面中所详细描述的那些。

在第九个方面中，本公开提供了一种药物组合物，其被配制为用于口服施用于哺乳动物个体的至少一个固体剂量单元，其中所述固体剂量单元包含氧化锰，并且其中所述氧化锰在模拟空腹小肠液(FaSSIF)
10 或模拟进食小肠液(FeSSIF)测定中测得的尿酸清除容量与同等条件下的活性炭测得的尿酸清除容量相比高至少约 100mg/g。

在一些实施方案中，所述氧化锰在模拟空腹小肠液(FaSSIF)或模拟进食小肠液(FeSSIF)测定中测得的尿酸清除容量与同等条件下的活性炭测得的尿酸清除容量相比高至少约 200mg/g、300mg/g、400mg/g、
15 500mg/g 或 600mg/g。

所述模拟空腹小肠液(FaSSIF)或模拟进食小肠液(FeSSIF)测定可以采用本领域技术人员已知的方法来测量。在一些实施方案中，所述模拟空腹小肠液(FaSSIF)或模拟进食小肠液(FeSSIF)测定是在尿酸的浓度为约 8.4 ± 0.2 mg/dL，例如 8.2 mg/dL、8.3 mg/dL、8.4 mg/dL、8.5 mg/dL
20 或 8.6 mg/dL 的 FaSSIF 或 FeSSIF 中测量的。在一些实施方案中，所述模拟空腹小肠液(FaSSIF)或模拟进食小肠液(FeSSIF)测定是在约 25°C 至 37°C 之间的温度，例如约 25°C 至 26°C、25°C 至 27°C、25°C 至 28°C、25°C 至 29°C、25°C 至 30°C、25°C 至 31°C、25°C 至 32°C、25°C 至 33°C、25°C 至 34°C、25°C 至 35°C、25°C 至 36°C、26°C 至 37°C、27°C 至 37°C、
25 28°C 至 37°C、29°C 至 37°C、30°C 至 37°C、31°C 至 37°C、32°C 至 37°C、33°C 至 37°C、34°C 至 37°C、35°C 至 37°C 或 36°C 至 37°C 之间的温度进行的。在一些实施方案中，所述模拟空腹小肠液(FaSSIF)或模拟进食小肠液(FeSSIF)测定是在氧化锰的浓度为约 0.1 g/L 至 2 g/L，例如约 0.1

g/L 至 0.2 g/L、0.1 g/L 至 0.3 g/L、0.1 g/L 至 0.4 g/L、0.1 g/L 至 0.5 g/L、
0.1 g/L 至 0.6 g/L、0.1 g/L 至 0.7 g/L、0.1 g/L 至 0.8 g/L、0.1 g/L 至 0.9
g/L、0.1 g/L 至 1.0 g/L、0.1 g/L 至 1.1 g/L、0.1 g/L 至 1.2 g/L、0.1 g/L
至 1.3 g/L、0.1 g/L 至 1.4 g/L、0.1 g/L 至 1.5 g/L、0.1 g/L 至 1.6 g/L、
5 0.1 g/L 至 1.7 g/L、0.1 g/L 至 1.8 g/L、0.1 g/L 至 1.9 g/L、0.2 g/L 至 2 g/L、
0.3 g/L 至 2 g/L、0.4 g/L 至 2 g/L、0.5 g/L 至 2 g/L、0.6 g/L 至 2 g/L、
0.7 g/L 至 2 g/L、0.8 g/L 至 2 g/L、0.9 g/L 至 2 g/L、1.0 g/L 至 2 g/L、
1.1 g/L 至 2 g/L、1.2 g/L 至 2 g/L、1.3 g/L 至 2 g/L、1.4 g/L 至 2 g/L、
1.5 g/L 至 2 g/L、1.6 g/L 至 2 g/L、1.7 g/L 至 2 g/L、1.8 g/L 至 2 g/L 或
10 1.9 g/L 至 2.0 g/L 的条件下进行的。在一些实施方案中，所述模拟空腹
小肠液(FaSSIF)或模拟进食小肠液(FeSSIF)测定是在振荡的条件下进行
的。振荡的频率可以是，例如， ≥ 50 rpm、 ≥ 100 rpm、 ≥ 150 rpm、 ≥ 200 rpm、
 ≥ 250 rpm、 ≥ 300 rpm 或更高。在一些实施方案中，所述模拟空腹小肠
液(FaSSIF)或模拟进食小肠液(FeSSIF)测定是使用尿酸的浓度为约
15 8.4 ± 0.2 mg/dL 的模拟空腹小肠液(FaSSIF)或模拟进食小肠液(FeSSIF)，
在约 25°C 至 37°C 之间的温度，氧化锰的浓度为约 0.1 g/L 至 2 g/L，并
且在振荡的条件下进行的。在一些实施方案中，所述模拟空腹小肠液
(FaSSIF)或模拟进食小肠液(FeSSIF)测定的持续时间 ≥ 5 min，例如
 ≥ 10 min、 ≥ 15 min、 ≥ 20 min、 ≥ 25 min、 ≥ 30 min、 ≥ 35 min、 ≥ 40 min、 ≥ 45 min、
20 ≥ 50 min、 ≥ 55 min、 ≥ 60 min、 ≥ 90 min、 ≥ 120 min、 ≥ 180 min、 ≥ 240 min、
 ≥ 300 min、 ≥ 360 min、 ≥ 420 min、 ≥ 480 min、 ≥ 520 min 或 ≥ 600 min。

本方面的其它实施方案可参考在上述第一个和第八个方面中所详
细描述的那些。

在不引起冲突的前提下，本公开的以上各个方面中所述的各个实
25 施方案的特征之间可以进行组合，以得到涵盖在本公开的精神和/或范
围之内的另外的一个或多个实施方案。

实施例

下面用实施例进一步具体地描述本公开的内容。显然，所描述的

实施例仅是本公开所披露的发明的一部分，而不是全部。这些实施例仅用于例证的目的，不应将其理解为对本发明的保护范围构成任何限制。基于所披露的实施例，本领域技术人员在不需要付出创造性劳动的前提下所获得的所有等同或类似的技术方案，都落入本发明保护的
5 范围之内。

实施例 1 各待测物质的准备

本实施例描述了在后续测定中所用到的各种待测物质的来源或制备方法(当不能以商购方式得到时)。

1.1 对照物质的准备

10 在本申请的实施例中，“对照物质”是指不属于含锰的化合物范畴的物质。除非另外指出，否则这些物质都是可以通过商业途径获得的。

以下是能够通过商业途径获得的对照物质的非限制性列表：

(1) 沸石分子筛，包括 TS-1、NaY、10X、ZSM-5、4A、HY、13X、沸石、5A、3A 和 USY；

15 (2) 普鲁士蓝；

(3) 活性炭，即药用活性炭 AST-120(或称“AST120”、“克里美净(KREMEZIN®)”)和爱西特，以及比表面积分别为 600 m²/g、720 m²/g、1045 m²/g、1400 m²/g、1800 m²/g 和 3500 m²/g 的商用活性炭；

(4) 离子交换树脂，包括 IRA900(Amberlite IRA-900(Cl)离子交换
20 树脂, LOT:10227274, CAS:9050-97-9, Alfa Aesar)、考来烯胺、盐酸司维拉姆、CER-1(Amberlyst 15(H) 离子交换树脂，LOT:5007R10N, CAS:39389-20-3, Alfa Aesar)、DOWEX(DOWEX (R) 1X8, LOT:10224593, CAS:12627-85-9, Alfa Aesar)、NAER-1(离子交换树脂, LOT:10228055, CAS:9017-79-2, Alfa Aesar)、NAER-2(大孔型离子交换
25 树脂, LOT:10229336, CAS:39339-85-0, Alfa Aesar)；

(5) 金属有机框架材料(MOF)，包括 ZIF-8、UIO66 和 UIO66NH₂；

和

(6) 蒙脱土。

另外，尚有部分对照物质可以通过人工合成的方法来制备。下面列举了在本申请的实施例中用作对照物质的不同类型的水滑石(注：下面的“2-1”、“3-1”和“4-1”是指镁铝比)的制备方法：

2-1 水滑石的制备

称取 570 mg 氯化镁、723 mg 六水合三氯化铝和 1.26 g 尿素，溶于 10 mL 去离子水中。将上面得到的溶液转移至水热釜中，于 160°C 反应 6 h。自然冷却后，以 1000 rpm 离心，收集固体，用水洗涤至中性，于 70°C 干燥 24 h，得到 2-1 水滑石。

3-1 水滑石的制备

称取 570 mg 氯化镁、482 mg 六水合三氯化铝和 1.12 g 尿素，溶于 10 mL 去离子水中。将上面得到的溶液转移至水热釜中，于 160°C 反应 6 h。自然冷却后，以 1000 rpm 离心，收集固体，用水洗涤至中性，于 70°C 干燥 24 h，得到 3-1 水滑石。

4-1 水滑石的制备

称取 570 mg 氯化镁、362 mg 六水合三氯化铝和 1.048 g 尿素，溶于 10 mL 去离子水中。将上面得到的溶液转移至水热釜中，于 160°C 反应 6 h。自然冷却后，以 1000 rpm 离心，收集固体，用水洗涤至中性，于 70°C 干燥 24 h，得到 4-1 水滑石。

CTAB(十六烷基三甲基溴化铵)水滑石的制备

称取 82 mg 氯化镁、104 mg 六水合三氯化铝和 180 mg 尿素，溶于 15 mL 去离子水中配成溶液 1。称取 131 mg CTAB，溶于 9 mL 去离子水中配成溶液 2。将溶液 1 和 2 混合均匀，转移至水热釜中，于 160°C 反应 6 h。自然冷却后，以 1000 rpm 离心，分离得到固体，用去离子水洗涤至中性，于 70°C 干燥 24 h，得到 CTAB 水滑石。

1.2 作为供试品的不溶性含锰的化合物的准备

作为供试品，在本申请的实施例中用到的不溶性含锰的化合物包括能够通过商业途径获得的不溶性含锰的化合物、呈天然矿物的形式的不溶性含锰的化合物，也包括可以通过人工合成的方法制备的不溶性含锰的化合物。

以下是能够通过商业途径获得的不溶性含锰的化合物的非限制性列表： β M (β 型晶型氧化锰, LOT:A0431349, 99%, 10 目, Acros)、 γ M (γ 晶型氧化锰, LOT:G1804053, >90%, 阿拉丁)和 λ MLi(锂型 λ 型晶型氧化锰, Spinel LiMn_2O_4)。

10 以下是呈天然矿物的形式的不溶性含锰的化合物的非限制性列表：钡硬锰矿(romanechite)、钡镁锰矿(todorokite)、水锰矿(manganite, 主要由 γ 型晶型氢氧化氧锰构成)、锰榴石(groutite, 主要由 α 型晶型氢氧化氧锰构成)、六方水锰矿(feitknechtite, 主要由 β 型晶型氢氧化氧锰构成)、水黑锰矿(hydrohausmannite, 主要由 β 型晶型氢氧化氧锰构成)、
15 锂硬锰矿(lithiophorite)、黑锌锰矿(chalcophanite)、黑锰矿(hausmannite)、方铁锰矿(bixbyite)、片水锰矿(pyrochroite, 也称为羟锰矿)、方锰矿(manganosite)。

为了在本申请的实施例中使用的目的，将所有呈天然矿物的形式的不溶性含锰的化合物原料进行研磨和过筛，得到粒度在 $1\mu\text{m}\sim 1\text{ mm}$
20 范围内的供试品。

另外，尚有部分供试品需要通过人工合成的方法来制备。下面列举了在本申请的实施例中用作供试品的不同形式的不溶性含锰的化合物的制备方法。在制备完毕之后，使用多功能 X 射线衍射仪 D8 ADVANCE Da Vinci，通过粉末 X-射线衍射法对这些方法所得到的产物的多晶型物形式进行鉴定。所述粉末 X-射线衍射法的测试条件如下：X 射线发生装置为 Cu 靶，X 射线管为陶瓷管，电压 $\leq 40\text{kV}$ ，电流 $\leq 40\text{mA}$ ，扫描范围为 5° 至 90° ，步长为 0.020435° ，扫描速度为 $4^\circ/\text{s}$ 。

钾型 δ 型晶型氧化锰-1(δM1K)的制备

称取 0.948 g 高锰酸钾，溶于适量去离子水中，置于磁力搅拌器上于室温搅拌，得到高锰酸钾溶液。称取 0.169 g 一水合硫酸锰，溶于适量去离子水中，滴加至高锰酸钾溶液中(总用水量为 35 mL)。滴加完毕，于室温搅拌 30 min 后形成均一的溶液。将该溶液转移至水热釜中，于 160°C 反应 12 h 。自然冷却后，过滤收集固体，用水洗涤若干次，乙醇洗涤若干次，于 60°C 空气干燥 12 h ，得到 δM1K 。

所述 δM1K 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰： 12.2 、 24.9 、 37.0 、 56.4 和 65.8 。这表明 δM1K 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 δ 型晶型的水钠锰矿(birnessite)形式的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

氢型 δ 型晶型氧化锰-1(δM1KH)的制备

将 δM1K 称重，并置于烧杯中。按 $1\text{ g } \delta\text{M1K}/100\text{ mL } 0.7\text{ M}$ 的稀硝酸溶液的比例加入稀硝酸溶液。将烧杯于 60°C 水浴中加热搅拌 90 min ，然后自然冷却至室温。过滤得到固体，用水洗涤，于 60°C 空气干燥 12 h ，得到 δM1KH 。

所述 δM1KH 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰： 12.5 、 25.1 、 36.8 、 56.9 和 66.0 。这表明 δM1KH 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 δ 型晶型的水钠

锰矿(birnessite)形式的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

铵型 δ 型晶型氧化锰-1(δ M1KNH₄)的制备

将 δ M1K 称重，并置于烧杯中。将 δ M1K 以 1g/100 mL 的比例分散于 1 M 的氯化铵溶液中。将烧杯于室温搅拌 4 h 后，再置于 60°C 水浴中加热搅拌 2 h，然后自然冷却至室温。过滤得到固体，用水洗涤，于 60°C 真空干燥过夜，得到 δ M1KNH₄。

所述 δ M1KNH₄ 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 20 角处的特征性 X-射线衍射峰：12.6、24.9、36.9、56.9 和 66.1。这表明 δ M1KNH₄ 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 δ 型晶型的水钠锰矿(birnessite)形式的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

钙型 δ 型晶型氧化锰-1(δ M1KCa)的制备

将 δ M1K 称重，并置于烧杯中。将 δ M1K 以 1g/100 mL 的比例分散于 1 M 的氯化钙溶液中。将烧杯于室温搅拌 4 h 后，再置于 155°C 水热反应釜中反应 24 h，然后自然冷却至室温。过滤得到固体，用水洗涤，于 60°C 真空干燥过夜，得到 δ M1KCa。

所述 δ M1KCa 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 20 角处的特征性 X-射线衍射峰：8.9、12.6、18.5 和 37.0。这表明 δ M1KCa 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 δ 型晶型的水钠锰矿(birnessite)和布塞尔矿(buserite)形式的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

镁型 δ 型晶型氧化锰-1(δ M1KMg)的制备

将 δ M1K 称重，并置于烧杯中。将 δ M1K 以 1g/100 mL 的比例分散于 1 M 的氯化镁溶液中。将烧杯于室温搅拌 4 h 后，再置于 155°C 水热反应釜中反应 24 h，然后自然冷却至室温。过滤得到固体，用水洗

涂，于 60°C 真空干燥过夜，得到 δM1KMg 。

所述 δM1KMg 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2 θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：9.0、18.5 和 28.1。这表明 δM1KMg 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 δ 型晶型的布塞尔矿 (buserite) 形式的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

铁型 δ 型晶型氧化锰-1(δM1KFe3)的制备

将 δM1K 称重，并置于烧杯中。将 δM1K 以 1g/100 mL 的比例分散于 1 M 的氯化铁溶液中。将烧杯于室温搅拌 4 h 后，再置于 155°C 水热反应釜中反应 24 h，然后自然冷却至室温。过滤得到固体，用水洗涤，于 60°C 真空干燥过夜，得到 δM1KFe3 。

所述 δM1KFe3 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2 θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：12.3、25.0、36.8、56.7 和 66.2。这表明 δM1KFe3 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 δ 型晶型的水钠锰矿 (birnessite) 形式的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

亚铁型 δ 型晶型氧化锰-1(δM1KFe2)的制备

将 δM1K 称重，并置于烧杯中。将 δM1K 以 1g/100 mL 的比例分散于 1 M 的氯化亚铁溶液中。将烧杯于室温搅拌 4 h 后，再置于 60°C 水浴中加热搅拌 2 h，然后自然冷却至室温。过滤得到固体，用水洗涤，于 60°C 真空干燥过夜，得到 δM1KFe2 。

所述 δM1KFe2 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2 θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：12.6、24.9、36.8、56.5 和 66.7。这表明 δM1KFe2 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 δ 型晶型的水钠锰矿 (birnessite) 形式的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

锌型 δ 型晶型氧化锰-1(δ M1KZn)的制备

将 δ M1K 称重，并置于烧杯中。将 δ M1K 以 1g/100 mL 的比例分散于 1 M 的氯化锌溶液中。将烧杯于室温搅拌 4 h 后，再置于 60°C 水浴中加热搅拌 2 h，然后自然冷却至室温。过滤得到固体，用水洗涤，
5 于 60°C 真空干燥过夜，得到 δ M1KZn。

所述 δ M1KZn 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2 θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：12.5、25.2、36.9、56.7 和 66.9。这表明 δ M1KZn 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 δ 型晶型的水钠锰矿(birnessite)形式的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。
10

铜型 δ 型晶型氧化锰-1(δ M1KLa)的制备

将 δ M1K 称重，并置于烧杯中。将 δ M1K 以 1g/100 mL 的比例分散于 1 M 的氯化铜溶液中。将烧杯于室温搅拌 4 h 后，再置于 60°C 水浴中加热搅拌 2 h，然后自然冷却至室温。过滤得到固体，用水洗涤，
15 于 60°C 真空干燥过夜，得到 δ M1KLa。

所述 δ M1KLa 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2 θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：9.2、12.5、18.3、25.0 和 37.0。这表明 δ M1KLa 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 δ 型晶型的水钠锰矿(birnessite)和布塞尔矿(buserite)形式的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。
20

铋型 δ 型晶型氧化锰-1(δ M1KBi)的制备

将 δ M1K 称重，并置于烧杯中。按 1 g δ M1K/100 mL 0.7 M 的硝酸铋的 0.7 M 的稀硝酸溶液的比例加入硝酸铋的稀硝酸溶液。将烧杯于室温搅拌 4 h 后，再置于 60°C 水浴中加热搅拌 2 h，然后自然冷却至室温。
25 过滤得到固体，用水洗涤，于 60°C 真空干燥过夜，得到 δ M1KBi。

所述 δ M1KBi 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2 θ 角处

的特征性 X-射线衍射峰：12.6、25.2、37.1、56.7 和 67.0。这表明 δM1KBi 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 δ 型晶型的水钠锰矿(birnessite)形式的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

5 锂型 δ 型晶型氧化锰-1(δM1KLi)的制备

将 δM1K 称重，并置于烧杯中。将 δM1K 以 1g/100 mL 的比例分散于 1 M 的氯化锂溶液中。将烧杯于室温搅拌 4 h 后，再置于 60°C 水浴中加热搅拌 2 h，然后自然冷却至室温。过滤得到固体，用水洗涤，于 60°C 真空干燥过夜，得到 δM1KLi 。

10 所述 δM1KLi 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 20 角处的特征性 X-射线衍射峰：12.6、25.0、36.9、56.5 和 66.8。这表明 δM1KLi 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 δ 型晶型的水钠锰矿(birnessite)形式的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

15 银型 δ 型晶型氧化锰-1(δM1KAg)的制备

将 δM1K 称重，并置于烧杯中。将 δM1K 以 1g/100 mL 的比例分散于 1 M 的硝酸银溶液中。将烧杯于室温避光搅拌 4 h 后，过滤得到固体，用水洗涤，于常温真空干燥过夜，得到 δM1KAg 。

20 所述 δM1KAg 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 20 角处的特征性 X-射线衍射峰：12.5、24.9、36.8、56.7 和 66.9。这表明 δM1KAg 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 δ 型晶型的水钠锰矿(birnessite)形式的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

25 钾型 δ 型晶型氧化锰-2(δM2K)和氢型 δ 型晶型氧化锰-2.1(δM2KH)的制备

称取 9.65 g 氢氧化钾，溶于 180 mL 的去离子水中。量取 20 mL 30%

的双氧水溶液, 加入上述溶液混合, 然后滴加至剧烈搅拌的 100 mL 的硝酸锰水溶液(含有 0.03 M 锰)中。滴毕, 继续室温搅拌老化 1 h, 然后静置 10 min。倾去上层清液, 下层固体经离心、水洗涤和乙醇洗涤后于 80 °C 真空干燥过夜, 得到 δ M2K。取上面得到的 δ M2K 并置于烧杯中。按 1 g δ M2K/100 mL 0.7 M 的稀硝酸溶液的比例加入稀硝酸溶液。将烧杯于室温搅拌 4 h 后, 再置于 60 °C 水浴中加热搅拌 2 h, 然后自然冷却至室温。过滤得到固体, 用水洗涤, 于 60 °C 真空干燥过夜, 得到 δ M2KH。

所述 δ M2K 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2 θ 角处的特征性 X-射线衍射峰: 12.4、25.0、36.9、56.0 和 66.1。这表明 δ M2K 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 δ 型晶型的水钠锰矿(birnessite)形式的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

所述 δ M2KH 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2 θ 角处的特征性 X-射线衍射峰: 12.6、24.8、36.5、55.7 和 66.3。这表明 δ M2KH 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 δ 型晶型的水钠锰矿(birnessite)形式的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

钠型 δ 型晶型氧化锰 -2(δ M2Na) 和 氢型 δ 型晶型氧化锰 -2.2(δ M2NaH) 的制备

称取 3.44 g 氢氧化钠, 溶于 90 mL 的去离子水中。量取 10 mL 30% 的双氧水溶液, 加入上述溶液混合, 然后滴加至剧烈搅拌的 50 mL 的硝酸锰水溶液(含有 0.03 M 锰)中。滴毕, 继续室温搅拌老化 1 h, 然后静置 10 min。倾去上层清液, 下层固体经离心、水洗涤后于室温真空干燥过夜, 得到 δ M2Na。取上面得到的 δ M2Na 并置于烧杯中。按 1 g δ M2Na/100 mL 0.7 M 的稀硝酸溶液的比例加入稀硝酸溶液。将烧杯置于 60 °C 水浴中加热搅拌 1.5 h, 然后自然冷却至室温。过滤得到固体, 用水洗涤, 于 60 °C 真空干燥过夜, 得到 δ M2NaH。

所述 δM2Na 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：12.7、37.1、57.2 和 66.3。这表明 δM2Na 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 δ 型晶型的水钠锰矿(birnessite)形式的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

所述 δM2NaH 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：12.6、37.5、57.0 和 66.2。这表明 δM2NaH 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 δ 型晶型的水钠锰矿(birnessite)形式的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

钾型 δ 型晶型氧化锰-3(δM3K)和氢型 δ 型晶型氧化锰-3(δM3KH)的制备

称取 2 g 高锰酸钾，溶于 500 mL 的去离子水中。剧烈搅拌下，滴加 10 mL 的无水乙醇，于室温搅拌反应 6 h。静置 30 min 后，倾去上层浑浊液，下层固体经离心、水洗涤和乙醇洗涤后于 80°C 真空干燥过夜，得到 δM3K 。取上面得到的 δM3K 并置于烧杯中。按 1 g δM3K /100 mL 0.7 M 的稀硝酸溶液的比例加入稀硝酸溶液。将烧杯于室温搅拌 4 h 后，再置于 60°C 水浴中加热搅拌 2 h，然后自然冷却至室温。过滤得到固体，用水洗涤，于 60°C 真空干燥过夜，得到 δM3KH 。

所述 δM3K 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：12.7、37.2、56.9 和 66.4。这表明 δM3K 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 δ 型晶型的水钠锰矿(birnessite)形式的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

所述 δM3KH 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：12.8、37.3、56.7 和 66.8。这表明 δM3KH 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 δ 型晶型的水钠锰

矿(birnessite)形式的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

钾型 δ 型晶型氧化锰-4(δ M4K)的制备

称取 0.75 g 高锰酸钾和 0.14 g 一水合硫酸锰，溶于 40 mL 去离子水中，置于磁力搅拌器上于室温搅拌约 30 分钟，得到均匀溶液。将该溶液转移至 100 mL 水热釜中，于 140°C 反应 24 h。自然冷却后，用沙芯漏斗过滤收集固体，用去离子水洗涤若干次，用冷冻干燥机干燥约 12 h，得到 δ M4K。

所述 δ M4K 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2 θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：12.5、24.5、37.1 和 66.0。这表明 δ M1K 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 δ 型晶型的水钠锰矿(birnessite)形式的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

钾型 α 型晶型氧化锰-1(α M1K)和氢型 α 型晶型氧化锰-1(α M1KH)的制备

称取 1.264 g 高锰酸钾，溶于 30 mL 去离子水中。称取 0.507 g 一水合硫酸锰，溶于 10 mL 去离子水中。将硫酸锰溶液滴加至剧烈搅拌的高锰酸钾溶液中。滴加完毕，于室温搅拌 30 min 后形成均一的溶液。将该溶液转移至水热釜中，于 160°C 反应 12 h。自然冷却后，过滤收集固体，用水洗涤若干次，乙醇洗涤若干次，于 80°C 真空干燥过夜，得到 α M1K。称取上面得到的 α M1K 并置于烧杯中。按 1 g α M1K/100 mL 0.7 M 的稀硝酸溶液的比例加入稀硝酸溶液。将烧杯置于 60°C 水浴中加热搅拌 2 h，然后自然冷却至室温。过滤得到固体，用水洗涤，乙醇洗涤，于 60°C 真空干燥 24 h，得到 α M1KH。

所述 α M1K 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2 θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：12.8、18.1、25.5、28.7、39.0、42.0、49.9、56.4、60.2、65.1、70.0 和 72.5。这表明 α M1K 的粉末 X-射线衍射图谱

中的特征性 X-射线衍射峰与呈 α 型晶型的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

所述 α M1KH 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：12.8、18.1、25.7、28.8、36.7、39.0、41.9、
5 49.8、56.4、60.1、65.2、70.1 和 72.7。这表明 α M1KH 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 α 型晶型的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

钾型 α 型晶型氧化锰-2(α M2K)和氢型 α 型晶型氧化锰-2(α M2KH)的制备

10 称取 24 mmol 高锰酸钾，溶于 60 mL 去离子水中。称取 8 mmol 一水合硫酸锰，溶于 60 mL 去离子水中。将硫酸锰溶液滴加至剧烈搅拌的高锰酸钾溶液中。滴加完毕，于室温搅拌 30 min 后形成均一的溶液。将该溶液转移至水热釜中，于 120°C 反应 12 h。自然冷却后，过滤收集固体，用水洗涤若干次，乙醇洗涤若干次，于 80°C 真空干燥过夜，
15 得到 α M2K。称取上面得到的 α M2K 并置于烧杯中。按 1 g α M2K/100 mL 0.7 M 的稀硝酸溶液的比例加入稀硝酸溶液。将烧杯置于 60°C 水浴中加热搅拌 1.5 h，然后自然冷却至室温。过滤得到固体，用水洗涤，乙醇洗涤，于 60°C 真空干燥过夜，得到 α M2KH。

20 所述 α M2K 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：12.7、18.0、25.4、28.7、39.1、42.0、50.0、56.5、60.1、65.2、70.1 和 72.5。这表明 α M2K 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 α 型晶型的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

25 所述 α M2KH 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：12.7、18.0、25.5、28.7、39.1、42.0、50.0、56.5、60.1、65.2、70.1 和 72.5。这表明 α M2KH 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 α 型晶型的氧化锰的粉末 X-射线衍射

图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

钾型 α 型晶型氧化锰-3(α M3K)和氢型 α 型晶型氧化锰-3(α M3KH)的制备

称取 10 mmol 高锰酸钾，溶于 30 mL 1.5M 硫酸溶液中。称取 30
5 mmol 一水合硫酸锰，溶于 30 mL 1.5M 硫酸溶液中。将硫酸锰溶液滴加至剧烈搅拌的高锰酸钾溶液中。滴加完毕，于室温搅拌 30 min 后形成均一的溶液。将该溶液转移至水热釜中，于 120°C 反应 12 h。自然冷却后，过滤收集固体，用水洗涤若干次，乙醇洗涤若干次，于 80°C 真空干燥过夜，得到 α M3K。称取上面得到的 α M3K 并置于烧杯中。按 1
10 g α M3K/100 mL 0.7 M 的稀硝酸溶液的比例加入稀硝酸溶液。将烧杯置于 60°C 水浴中加热搅拌 1.5 h，然后自然冷却至室温。过滤得到固体，用水洗涤，乙醇洗涤，于 60°C 真空干燥过夜，得到 α M3KH。

所述 α M3K 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2 θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：12.7、18.0、25.4、28.7、39.2、42.0、50.0、
15 56.4、60.1、65.2、70.1 和 72.5。这表明 α M3K 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 α 型晶型的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

所述 α M3KH 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2 θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：12.7、18.1、25.4、28.8、39.1、42.0、50.0、
20 56.5、60.0、65.2、70.1 和 72.5。这表明 α M3KH 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 α 型晶型的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

钾型 β 型晶型氧化锰(β MK)和氢型 β 型晶型氧化锰-1(β MKH)的制备

25 称取 1 mmol 高锰酸钾，溶于适量去离子水中。称取 1.5 mmol 一水合硫酸锰，溶于适量去离子水中。将硫酸锰溶液滴加至剧烈搅拌的高锰酸钾溶液中。滴加完毕，于室温搅拌 30 min 后形成均一的溶液(总

体积 40 mL)。将该溶液转移至水热釜中，于 160°C 反应 12 h。自然冷却后，过滤收集固体，用水洗涤若干次，乙醇洗涤若干次，于 80°C 真空干燥过夜，得到 β MK。称取上面得到的 β MK 并置于烧杯中。按 1 g β MK/100 mL 0.7 M 的稀硝酸溶液的比例加入稀硝酸溶液。将烧杯置于
5 60°C 水浴中加热搅拌 2 h，然后自然冷却至室温。过滤得到固体，用水洗涤，乙醇洗涤，于 60°C 真空干燥 24 h，得到 β MKH。

所述 β MK 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2 θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：28.7、37.4、41.1、42.9、46.2、56.8、59.5、65.0、67.5 和 72.6。这表明 β MK 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线
10 衍射峰与呈 β 型晶型的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

所述 β MKH 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2 θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：28.7、37.4、41.1、42.9、46.2、56.8、59.5、65.0、67.5 和 72.6。这表明 β MKH 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性
15 X-射线衍射峰与呈 β 型晶型的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

氢型 β 型晶型氧化锰-2(β MH)的制备

称取 β M 氧化锰并置于烧杯中。按 1 g β M 氧化锰/100 mL 0.7 M 的稀硝酸溶液的比例加入稀硝酸溶液。将烧杯置于 60°C 水浴中加热搅拌
20 2 h，然后自然冷却至室温。过滤得到固体，用水洗涤，于 60°C 真空干燥 12 h，得到 β MH。

所述 β MH 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2 θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：28.7、37.4、41.1、42.9、46.2、56.8、59.5、65.0、67.5 和 72.6。这表明 β MH 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线
25 衍射峰与呈 β 型晶型的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

铵型 γ 型晶型氧化锰(γ MN)和氢型 γ 型晶型氧化锰-1(γ MNH)的制备

称取 1.69 g 一水合硫酸锰和 2.28 g 过硫酸铵，溶于 40 mL 的去离子水中。于室温搅拌 30 min 后形成无色透明的均一溶液。将该溶液转移至水热釜中，于 80°C 反应 24 h。自然冷却后，过滤收集固体，用水洗涤若干次，乙醇洗涤若干次，于 80°C 真空干燥过夜，得到 γ MN。称
5 取上面得到的 γ MN 并置于烧杯中。按 1 g γ MN/100 mL 0.7 M 的稀硝酸溶液的比例加入稀硝酸溶液。将烧杯置于 60°C 水浴中加热搅拌 2 h，然后自然冷却至室温。过滤得到固体，用水洗涤，乙醇洗涤，于 60°C 真空干燥 24 h，得到 γ MNH。

所述 γ MN 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2 θ 角处的
10 特征性 X-射线衍射峰：23.0、26.7、34.0、37.1、42.5、50.0、56.3、65.5 和 69.4。这表明 γ MN 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 γ 型晶型的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

所述 γ MNH 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2 θ 角处的
15 的特征性 X-射线衍射峰：23.0、26.7、34.0、37.3、42.5、56.3 和 65.5。这表明 γ MNH 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 γ 型晶型的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

氢型 γ 型晶型氧化锰-2(γ MH)的制备

20 称取 γ M 氧化锰并置于烧杯中。按 1 g γ M 氧化锰/100 mL 0.7 M 的稀硝酸溶液的比例加入稀硝酸溶液。将烧杯置于 60°C 水浴中加热搅拌 2 h，然后自然冷却至室温。过滤得到固体，用水洗涤，于 60°C 真空干燥 12 h，得到 γ MH。

所述 γ MH 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2 θ 角处的
25 特征性 X-射线衍射峰：23.0、26.7、34.0、37.1、42.5、50.0、56.4、65.5 和 69.6。这表明 γ MH 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 γ 型晶型的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

射峰基本相符。

氢型 λ 型晶型氧化锰(λMLiH)的制备

称取 2 g λMLi (锂型 λ 型晶型氧化锰, Spinel LiMn_2O_4), 分散于 0.5 M 硫酸水溶液中, 并在室温下搅拌 1 h。将所得混合物过滤, 收集固体,
5 用去离子水洗涤 5 遍, 于 80 °C 干燥箱中干燥过夜, 得 λMLiH 。

所述 λMLiH 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2 θ 角处的特征性 X-射线衍射峰: 19.0、37.1、45.1、49.5、59.7、65.6 和 69.1。这表明 λMLiH 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 λ 型晶型的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本
10 相符。

钾型 ϵ 型晶型氧化锰(ϵMK)和氢型 ϵ 型晶型氧化锰(ϵMKH)的制备

称取 4 mmol 高锰酸钾, 溶于 20 mL 去离子水中, 配制成 0.2 M 的高锰酸钾溶液。另称取 6 mmol 一水合硫酸锰, 溶于 20 mL 去离子水中, 配制成 0.3 M 的硫酸锰溶液。将硫酸锰溶液和高锰酸钾溶液混合, 于室
15 温搅拌 3 h, 过滤收集固体。将得到的固体用水洗涤 5 遍, 于 60 °C 烘箱干燥 12 h, 得到 ϵMK 。称取上面得到的 ϵMK 并置于烧杯中。按 1 g ϵMK /100 mL 0.7 M 的稀硝酸溶液的比例加入稀硝酸溶液。将烧杯置于 60 °C 水浴中加热搅拌 2 h, 然后自然冷却至室温。过滤得到固体, 用水洗涤 5 遍, 于 60 °C 烘箱干燥 12 h, 得到 ϵMKH 。

20 所述 ϵMK 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2 θ 角处的特征性 X-射线衍射峰: 21.0、37.1、42.5、56.0 和 66.8。这表明 ϵMK 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 ϵ 型晶型的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

所述 ϵMKH 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2 θ 角处的
25 特征性 X-射线衍射峰: 21.0、37.1、42.5、56.0 和 66.8。这表明 ϵMKH 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 ϵ 型晶型的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

钾型无定形氧化锰(AMK)和氢型无定形氧化锰(AMKH)的制备

称取 1.58 g 高锰酸钾，溶于 60 mL 去离子水中，配置成高锰酸钾溶液。另称取 2.28 g 草酸，溶于 100 mL 去离子水中，配置成草酸溶液。在磁力搅拌下将高锰酸钾溶液滴加至草酸溶液中。滴加完毕，于室温
5 搅拌 2 h，过滤收集固体。将得到的固体用水洗涤 5 遍，用乙醇洗涤 3 遍，并于 60°C 烘箱干燥过夜，得到 AMK。称取上面得到的 AMK 并置于烧杯中。按 1 g AMK/100 mL 0.7 M 的稀硝酸溶液的比例加入稀硝酸溶液。将烧杯置于 60 °C 水浴中加热搅拌 2 h，然后自然冷却至室温。过滤得到固体，用水洗涤 5 遍，于 60 °C 烘箱干燥 12 h，得到 AMKH。

10 所述 AMK 和 AMKH 的粉末 X-射线衍射图谱未显示出明显的特征性 X-射线衍射峰。这表明 AMK 和 AMKH 的粉末 X-射线衍射图谱与无定形氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱基本相符。

氢型 R 型晶型氧化锰(RMH)的制备

称取 3g λ MLi(锂型 λ 型晶型氧化锰, Spinel LiMn_2O_4), 分散于 15 mL
15 2.5 M 硫酸水溶液中，并于 80°C 下搅拌 2.5 小时。离心获得沉淀，用超纯水清洗 4 遍，于 80°C 真空干燥过夜，得到 RMH。

所述 RMH 的粉末 X-射线衍射图谱显示出具有在约以下 2 θ 角处的特征性 X-射线衍射峰：22.0、35.0、36.9、38.5、41.2、46.8 和 54.0。这表明 RMH 的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰与呈 R
20 型晶型的氧化锰的粉末 X-射线衍射图谱中的特征性 X-射线衍射峰基本相符。

实施例 2 体外性能评价

在本实施例中，测试了各待测物质(即尿酸吸附剂)在不同的体外模拟条件下对尿酸的清除作用，以比较根据本公开的不溶性含锰的化合
25 物与对照物质的性能。

人体的胃肠液的组分非常复杂，并且在不同条件(如不同部位(胃、

小肠和大肠)、进食前后(空腹、进食后))下的组分差异很大。因此,需要分情况选择不同的模拟胃肠液以模拟不同条件下的胃肠道环境。在本实施例中,分别测定了各待测物质在模拟肠液(SIF)、模拟空腹小肠液(FaSSIF)、模拟进食小肠液(FeSSIF)、食物酶解液中的尿酸清除容量。

5 其中,SIF仅模拟了肠液的常见pH和主要无机盐组分,FaSSIF和FeSSIF分别模拟了进食前后的小肠液组分(其中包含无机组分和有机组分),而食物酶解液更好地模拟了进食不同类别的食物后的胃肠道食糜。以上几种模拟液的组分的复杂程度递增,并且它们与真实人体胃肠道环境的接近程度也由此递增。模拟液的组分的复杂程度越高,待测物质对

10 尿酸的清除作用受到其它组分的干扰也越大,从而使得清除效果变弱。

2.1 各对照物质和供试品在 SIF 测定中测得的尿酸清除容量和清除率的比较

具体实验方法为:新鲜配置 500 μM 尿酸的 SIF 溶液(浓度 8.4 mg/dL),其pH值为6.8,约含有50 mM磷酸根。称取各种吸附剂各8 mg,

15 加入4 mL尿酸的SIF溶液(吸附剂浓度:2 g/L),置于摇床上,在温度25°C下于200 rpm振荡4 h。结束后,每种样品吸取1 mL,以10000 rpm离心5 min,取上清液稀释10倍(90 μL SIF+10 μL 上清液)后,置于96孔板上,用酶标仪在291 nm处测量吸光度。新鲜配置标准曲线,包括0、12.5、25、50、100和500 μM 点值。根据标准曲线计算上清液中的

20 尿酸浓度 $C(\mu\text{M})$,并分别按照公式1计算尿酸清除容量 $Q(\text{mg/g})$ 和按照公式2计算尿酸清除率(%)。

$$\text{公式 1: } Q = 0.168 * (500 - C) * 4/8$$

$$\text{公式 2: 尿酸清除率} = (500 - C)/500 * 100\%$$

结果如图1所示。图1显示,在各种类别的尿酸吸附剂中,在SIF测定条件下,氧化锰(δM1KH 和 αM3KH)和活性炭(AST-120)对尿酸的

25 吸附效果最佳。

2.2 不同种类的不溶性含锰的化合物和活性炭吸附剂在 SIF 测定

中测得的尿酸清除率的比较

具体实验方法为：新鲜配置 500 μM 尿酸的 SIF 溶液(浓度 8.4 mg/dL)，其 pH 值为 6.8，约含有 50 mM 磷酸根。称取不同种类的不溶性含锰的化合物吸附剂(γM 、 γMH 、 βM 、 βMH 、 αM1K 、 αM1KH 、 αM2K 、
5 αM2KH 、 αM3K 、 αM3KH 、 βMK 、 βMKH 、 γMN 、 γMNH 、 RMH 、 λMLiH 、 ϵMK 、 ϵMKH 、 AMK 、 AMKH 、 δM1K 、 δM1KH 、 δM2KH 、 δM2Na 、 δM2NaH 、 δM3K 、 δM3KH 、钡硬锰矿、钡镁锰矿、水锰矿、锰赭石、六方水锰矿、水黑锰矿、锂硬锰矿、黑锌锰矿、黑锰矿、方铁锰矿、片水锰矿和方锰矿)和不同种类的活性炭吸附剂(两种药用活性炭：爱西
10 特、AST-120，以及比表面积分别为 600 m^2/g 、720 m^2/g 、1045 m^2/g 、1400 m^2/g 、1800 m^2/g 和 3500 m^2/g 的商用活性炭)各 20 mg，加入 10 mL 尿酸的 SIF 溶液(吸附剂浓度：2 g/L)，置于摇床上，在温度 25°C 下于 200 rpm 振荡 1 h。结束后，每种样品吸取 1 mL，以 10000 rpm 离心 5 min，取上清液稀释 10 倍(90 μL SIF+10 μL 上清液)后，置于 96 孔板上，用
15 酶标仪在 291 nm 处测量吸光度。新鲜配置标准曲线，包括 0、12.5、25、50、100 和 500 μM 点值。根据标准曲线计算上清液中的尿酸浓度 $C(\mu\text{M})$ ，并按照公式 2 计算尿酸清除率(%)。

结果如图 2 所示。图 2 显示，在 SIF 测定条件下，不同种类的不溶性含锰的化合物和不同种类的活性炭均对尿酸具有一定的清除作用。其中，各种通过商业途径获得的不溶性含锰的化合物和根据实施
20 例 1 的方法制备得到的不溶性含锰的化合物以及各种活性炭吸附剂均能够实现较高的尿酸清除率。另外，还发现钾型、钠型或铵型的氧化锰转化为相应的氢型氧化锰后，尿酸清除率有所改变。

2.3 不同种类的不溶性含锰的化合物和活性炭吸附剂在 SIF 测定 25 中测得的尿酸清除速率的比较

具体实验方法为：新鲜配置 500 μM 尿酸的 SIF 溶液(浓度 8.4 mg/dL)，其 pH 值为 6.8，约含有 50 mM 磷酸根。称取不同种类的吸附剂(δM1KH 、 αM3KH 、 δM2KH 、 βMKH 、 RMH 、 γMNH 、 λMLiH 、 AMKH

和 AST-120)各 4 mg, 加入 2 mL 尿酸的 SIF 溶液(吸附剂浓度: 2 g/L), 在温度 25°C 下, 置于摇床上于 200 rpm 振荡 10 min、30 min、60 min、120 min、240 min 以及手摇 5 min。结束后, 立即过滤, 取滤液稀释 10 倍(90 μ L SIF+10 μ L 滤液)后, 置于 96 孔板上, 用酶标仪在 291 nm 处
5 测量吸光度。新鲜配置标准曲线, 包括 0、12.5、25、50、100 和 500 μ M 点值。根据标准曲线计算上清液中的尿酸浓度 $C(\mu\text{M})$, 按照公式 2 计算混合不同时间后的尿酸清除率(%), 并绘制尿酸清除率随混合时间变化的曲线。

结果如图 3 所示。图 3 显示, 各种根据实施例 1 的方法制备得到
10 的不溶性含锰的化合物和活性炭均具有较快的尿酸清除速率, 二者均能够在 30-60min 内有效清除尿酸, 并在 120min 内实现溶液体系内绝大部分尿酸($\geq 80\%$)的清除。

2.4 不同种类的不溶性含锰的化合物和活性炭吸附剂在 SIF 测定中测得的尿酸清除容量的比较

具体实验方法为: 新鲜配置 500 μ M 尿酸的 SIF 溶液(浓度 8.4 mg/dL), 其 pH 值为 6.8, 约含有 50 mM 磷酸根。称取不同种类的吸附剂(γ M、 γ MH、 β M、 β MH、 α M1K、 α M1KH、 β MK、 β MKH、 γ MN、 γ MNH、 δ M1K、 δ M1KH、 δ M2KH、 δ M3K、 δ M3KH、 λ MLi、 λ MLiH、RMH、AMK、AMKH、 ϵ MK、 ϵ MKH、钡硬锰矿、钡镁锰矿、水锰矿、锰榴石、六方水锰矿、水黑锰矿、锂硬锰矿、黑锌锰矿、黑锰矿、方铁锰矿、片水锰矿、方锰矿、爱西特、AST-120, 以及比表面积分别为 600 m^2/g 、720 m^2/g 、1045 m^2/g 、1400 m^2/g 、1800 m^2/g 和 3500 m^2/g 的商用活性炭)各 4 mg, 加入 40 mL 尿酸的 SIF 溶液(吸附剂浓度: 0.1 g/L), 在温度 37°C 下, 置于摇床上于 200 rpm 振荡 4 h。结束后, 每种
20 样品吸取 1 mL, 以 10000 rpm 离心 5 min, 取上清液 100 μ L, 置于 96 孔板上, 用酶标仪在 291 nm 处测量吸光度。新鲜配置标准曲线, 包括 0、100、200、300、400 和 500 μ M 点值。根据标准曲线计算上清液中的尿酸浓度 $C(\mu\text{M})$, 并按照公式 3 计算尿酸清除容量 $Q(\text{mg/g})$ 。

公式 3: $Q = 0.168 * (500 - C) * 40/4$

结果如图 4 所示。图 4 显示, 在 SIF 测定条件下, 不同种类的不溶性含锰的化合物和不同种类的活性炭均对尿酸具有一定的清除作用。在所有类别的不溶性含锰的化合物中, 最低清除容量约为 10 mg/g, 最高清除容量约为 800 mg/g; 在所有类别的活性炭中, 最低清除容量约为 20 mg/g, 最高清除容量约为 600 mg/g。总的来说, 在 SIF 测定条件下, 不溶性含锰的化合物与活性炭对尿酸的清除容量是相近的。

2.5 不溶性含锰的化合物与活性炭吸附剂、蒙脱土和离子交换树脂在简单模拟肠液 SIF 以及复杂模拟肠液 FaSSIF 和 FeSSIF 测定中测得的尿酸清除容量和清除率的比较

FaSSIF 和 FeSSIF 相比于 SIF 具有更复杂的且更接近体内真实情况的组分。在这类复杂条件下, 吸附剂对尿酸的清除作用容易受到复杂环境组分的影响。因此, 本实施例比较了各种不溶性含锰的化合物与活性炭吸附剂、蒙脱土和离子交换树脂在 SIF、FaSSIF 和 FeSSIF 测定中测得的尿酸清除容量, 以考察复杂环境对吸附剂的尿酸吸附效果的影响。

具体地, 本实施例分为两个单独的部分。第一部分比较了各种不溶性含锰的化合物与活性炭吸附剂(AST-120)和蒙脱土在 SIF、FaSSIF 或 FeSSIF 测定中测得的尿酸清除容量。第二部分比较了示例性不溶性含锰的化合物 δ M4K 和离子交换树脂(盐酸司维拉姆)在 SIF、FaSSIF 或 FeSSIF 测定中测得的尿酸清除容量和清除率。

第一部分的具体实验方法为: 新鲜配置 500 μ M 尿酸的 SIF、FaSSIF 或 FeSSIF 溶液(浓度 8.4 mg/dL)。分别用 SIF、FaSSIF 或 FeSSIF 溶液稀释上面得到的各种 500 μ M 尿酸溶液, 得浓度分别为 400、300、200、100 和 50 μ M 的尿酸的 SIF、FaSSIF 或 FeSSIF 溶液, 尿酸浓度记为 C_0 。称取吸附剂(δ M1KH、 δ M2KH、 α M1KH、 β MKH、 γ MNH、 ϵ MKH、RMH、AMKH、AST-120 和蒙脱土)各 4 mg, 加入 40 mL 不同尿酸浓度的溶液(吸附剂浓度: 0.1 g/L), 在温度 37°C 下, 置于摇床上于 200 rpm 振荡 4

h. 结束后, 每种样品吸取 1 mL, 以 10000 rpm 离心 5 min, 取上清液 100 μ L, 置于 96 孔板上, 用酶标仪在 291 nm 处测量吸光度。用 SIF、FaSSIF 或 FeSSIF 新鲜配置标准曲线, 包括 0、100、200、300、400 和 500 μ M 点值。根据标准曲线计算上清液中的尿酸浓度 $C_t(\mu\text{M})$, 并按照
5 公式 4 计算尿酸清除容量 $Q(\text{mg/g})$ 。

$$\text{公式 4: } Q = 0.168 * (C_0 - C_t) * 40/4$$

第二部分的具体实验方法为:新鲜配置 500 μ M 尿酸的 SIF、FaSSIF 或 FeSSIF 溶液(浓度 8.4 mg/dL)。分别用 SIF、FaSSIF 或 FeSSIF 溶液稀释上面得到的各种 500 μ M 尿酸溶液, 得浓度分别为 500、400、300、
10 200 和 100 μ M 的尿酸的 SIF、FaSSIF 或 FeSSIF 溶液, 尿酸浓度记为 C_0 。称取吸附剂(δ M4K 和盐酸司维拉姆)各 4 mg, 加入 40 mL 不同尿酸浓度的溶液(吸附剂浓度: 0.1 g/L), 在温度 37°C 下, 置于摇床上于 200 rpm 振荡 4 h。结束后, 每种样品吸取 1 mL, 以 10000 rpm 离心 5 min, 取上清液 100 μ L, 置于 96 孔板上, 用酶标仪在 291 nm 处测量吸光度。
15 用 SIF、FaSSIF 或 FeSSIF 新鲜配置标准曲线, 包括 0、100、200、300、400、500、750 和 1000 μ M 点值。根据标准曲线计算上清液中的尿酸浓度 $C_t(\mu\text{M})$, 并分别按照公式 4 计算尿酸清除容量 $Q(\text{mg/g})$ 和按照公式 5 计算尿酸清除率(%)。

$$\text{公式 5: 尿酸清除率} = (C_0 - C_t)/C_0 * 100\%$$

20 第一部分的结果如图 5、图 6 和图 7 所示。图 5、图 6 和图 7 显示, 在 SIF 测定条件下, 不同的不溶性含锰的化合物对尿酸的平衡清除容量达到 400~800 mg/g, 活性炭达到约 250mg/g, 蒙脱土达到约 100mg/g。在 FaSSIF 测定条件下, δ 型氧化锰对尿酸的平衡清除容量依然达到约 800 mg/g, 而活性炭和蒙脱土的平衡清除容量约为 0 mg/g。在 FeSSIF
25 测定条件下, δ 型氧化锰对尿酸的平衡清除容量略有降低, 但依然达到约 600 mg/g, 而活性炭和蒙脱土的平衡清除容量基本为 0 mg/g。这说明了在不同的复杂模拟肠液条件下, δ 型氧化锰对尿酸均保留了很高的吸附效果, 而活性炭和蒙脱土对尿酸的吸附效果基本消失。

第二部分的结果如图 8 至 13 所示。图 8 和图 9 显示, 在 SIF 测定条件下, δ M4K 对尿酸的清除容量随着尿酸的浓度升高而增加。在尿酸浓度为 500 μ M 的条件下, δ M4K 的尿酸清除容量达到约 800 mg/g 且尿酸清除率为约 100%, 而离子交换树脂的尿酸清除容量仅为约 84 mg/g 且尿酸清除率为约 10%。图 10 和图 11 显示, δ M4K 在 FaSSIF 测定条件下对尿酸的清除作用与在 SIF 测定条件下对尿酸的清除作用相似。具体地, 在尿酸浓度为 500 μ M 的条件下, δ M4K 的尿酸清除容量依然能够达到约 750 mg/g 且尿酸清除率为约 90%, 而离子交换树脂的尿酸清除容量基本为 0 mg/g 且尿酸清除率基本为 0%。图 12 和图 13 显示, δ M4K 在 FeSSIF 测定条件下对尿酸的清除作用亦与在 SIF 测定条件下对尿酸的清除作用相似。具体地, 在尿酸浓度为 500 μ M 的条件下, δ M4K 的尿酸清除容量虽略有降低, 但依然达到了约 700 mg/g, 同时尿酸清除率为约 80%, 而离子交换树脂的尿酸清除容量同样基本为 0 mg/g 且尿酸清除率也为约 0%。这同样说明了 δ 型氧化锰能够在不同的复杂模拟肠液条件下保留对尿酸的高效的吸附效果, 而离子交换树脂在同样的条件下对尿酸的吸附效果基本消失。

2.6 不同种类的不溶性含锰的化合物和活性炭吸附剂在猪肉酶解液测定中对尿酸的吸附效果比较

猪肉酶解液富含多种有机分子, 如多肽、氨基酸、脂质分子、碳水化合物和各类维生素等, 对尿酸吸附剂的尿酸清除作用产生很强的干扰作用。因此, 本实施例比较了各种不溶性含锰的化合物与活性炭吸附剂在猪肉酶解液测定中测得的尿酸清除容量, 以进一步考察复杂环境对吸附剂的尿酸吸附效果的影响。

具体实验方法为: 将猪肉加热煮熟后经搅拌机打碎, 加入 α -淀粉酶、淀粉葡萄糖苷酶、核酸酶、胰脂肪酶和胰蛋白酶的混合酶解液, 并在 37°C 酶解过夜, 得到猪肉酶解液。在猪肉酶解液中加入尿酸(最终浓度为 500 μ M)并加入不同种类的吸附剂(最终浓度为 0.1 g/L), 在温度 37°C 下, 置于摇床上于 200 rpm 振荡 4 h。过滤得到上清液。测试上清

液中的尿酸浓度 $C(\mu\text{M})$ ，并按照公式 3 计算清除容量 $Q(\text{mg/g})$ 。

结果如图 14 所示。图 14 显示，在猪肉酶解液测定条件下，无定形氧化锰(AMKH)和 δ 型氧化锰(δM1KH 和 δM2KH)对尿酸的吸附效果最佳，依然保留超过 200 mg/g 的尿酸清除容量，而活性炭(AST-120 和爱西特)对尿酸的清除作用完全消失。

2.7 不同种类的不溶性含锰的化合物吸附剂在食物酶解液测定中对尿酸的吸附效果比较

不同的食物酶解液模拟了人体胃肠道食糜，对尿酸吸附剂的尿酸清除作用产生了很强的干扰作用。因此，本实施例比较了各种不溶性含锰的化合物在食物酶解液测定中测得的尿酸清除容量，以进一步考察复杂环境对吸附剂的尿酸吸附效果的影响。

具体实验方法为：分别将猪肉、大米和蔬菜经加热煮熟后经搅拌机打碎，水果直接经搅拌机打碎，加入 α -淀粉酶、淀粉葡萄糖苷酶、核酸酶、胰脂肪酶和胰蛋白酶的混合酶解液，并在 37°C 酶解过夜，得到 4 种食物的食物酶解液。在 4 种食物酶解液中分别加入尿酸(最终浓度为 500 μM)和不同种类的不溶性含锰的化合物(氧化锰)(最终浓度为 0.1 g/L)，在温度 37°C 下，置于摇床上于 200 rpm 振荡 4 h。过滤得到上清液。测试上清液中的尿酸浓度 $C(\mu\text{M})$ ，并按照公式 3 计算清除容量 $Q(\text{mg/g})$ 。

结果如图 15 所示。图 15 显示，在 4 种食物酶解液测定条件下，不同类型的氧化锰对尿酸均保留了较高的吸附效果，其中 δ 型氧化锰效果最佳，在不同食物的酶解液中均保留超过 200 mg/g 的尿酸清除容量。

2.8 不同盐型的氧化锰吸附剂在 SIF 测定中测得的尿酸清除容量的比较

本实施例的目的是考察氧化锰结构中的各个原子之间的空穴中掺入的阳离子种类对相应的盐型的氧化锰吸附剂的尿酸吸附效果的影响。

响。

具体实验方法为：新鲜配置 500 μM 尿酸的 SIF 溶液(浓度 8.4 mg/dL)，其 pH 值为 6.8，约含有 50 mM 磷酸根。称取不同盐型的氧化锰吸附剂(δM1K 、 δM1KLi 、 δM1KH 、 δM1KNH_4 、 δM1KCa 、 δM1KMg 、
5 δM1KFe_2 、 δM1KFe_3 、 δM1KZn 、 δM1KLa 、 δM1KBi 、 δM1KAg)各 4 mg，加入 40 mL 尿酸的 SIF 溶液(吸附剂浓度：0.1 g/L)，在温度 37°C 下，置于摇床上于 200 rpm 振荡 4 h。结束后，每种样品吸取 1 mL，以 10000 rpm 离心 5 min，取上清液 100 μL ，置于 96 孔板上，用酶标仪在 291 nm 处测量吸光度。新鲜配置标准曲线，包括 0、100、200、300、400 和
10 500 μM 点值。根据标准曲线计算上清液中的尿酸浓度 $C(\mu\text{M})$ ，并按照公式 3 计算尿酸清除容量 $Q(\text{mg/g})$ 。

结果如图 16 所示。图 16 显示，在 SIF 测定条件下，不同盐型的氧化锰吸附剂对尿酸均具有一定的清除作用。在所有类别的氧化锰吸附剂中，最低清除容量约为 500 mg/g，最高清除容量约为 800 mg/g。
15 总的来说，在 SIF 测定条件下，不同盐型的氧化锰吸附剂对尿酸的清除容量是相近的。

2.9 不同浓度的不溶性含锰的化合物在 SIF 测定中测得的尿酸清除容量和尿酸清除率的比较

具体实验方法为：新鲜配置 500 μM 尿酸的 SIF 溶液(浓度 8.4 mg/dL)，其 pH 值为 6.8，约含有 50 mM 磷酸根。分别称取 2、2.4、2.8、
20 3、3.2、3.6、4、6 或 8 mg 不溶性含锰的化合物(δM4K)，加入 40 mL 尿酸的 SIF 溶液，使吸附剂的浓度(C_x)分别为 0.06、0.07、0.075、0.08、0.09、0.1、0.15 或 0.2 g/L，置于摇床上，在温度 37°C 下于 200 rpm 振荡 4 h。结束后，每种样品吸取 1 mL，以 10000 rpm 离心 5 min，取上
25 清液 100 μL ，置于 96 孔板上，用酶标仪在 291 nm 处测量吸光度。新鲜配置标准曲线，包括 0、100、200、300、400 和 500 μM 点值。根据标准曲线计算上清液中的尿酸浓度 $C(\mu\text{M})$ ，并分别按照公式 6 计算尿酸清除容量 $Q(\text{mg/g})$ 和按照公式 2 计算尿酸清除率(%)。

公式 6: $Q = 0.168 * (500 - C) / C_x$

结果分别如图 17 和图 18 所示。图 17 显示, 在 SIF 测定条件下, 不同浓度的 $\delta M4K$ 吸附剂对尿酸均具有一定的清除作用, 其中最低清除容量为约 400 mg/g, 最高清除容量为约 1100 mg/g, 并且清除容量随着吸附剂浓度的逐渐增加而逐渐降低。图 18 显示, 在 SIF 测定条件下, 不同浓度的 $\delta M4K$ 吸附剂对尿酸的尿酸清除率随着吸附剂浓度的逐渐增加而逐渐升高, 其中当吸附剂的浓度达到 0.1g/L 时, 尿酸清除率达到约 100%, 而在吸附剂浓度继续升高时, 尿酸清除率维持在约 100%。

2.10 不溶性含锰的化合物在多次 SIF 测定中测得的累计尿酸清除容量

已知尿酸在肠道中的含量不是固定不变的。具体而言, 尿酸在不同肠段位置及不同时间的含量有所不同, 但一般在 100 μM 至 1300 μM 之间。通过进行吸附剂在低浓度尿酸溶液(如 100 μM 尿酸溶液)中的多次吸附测定, 可以反映出所述吸附剂在通过肠道时在所处环境尿酸含量较低的条件持续吸附尿酸的能力。

具体实验方法为: 新鲜配置 100 μM 尿酸的 SIF 溶液(浓度 1.68 mg/dL), 其 pH 值为约 6.8, 约含有 50 mM 磷酸根。称取 4 mg 不溶性含锰的化合物($\delta M4K$), 加入 40 mL 尿酸的 SIF 溶液(吸附剂浓度: 0.1 g/L), 置于摇床上, 在温度 37°C 下于 200 rpm 振荡 0.5 h, 计为第 1 次吸附。随后将固体滤出, 投入全新的 40 mL 100 μM 尿酸的 SIF 溶液中进行第 2 次吸附, 振荡条件同上。然后重复以上操作, 直至总共完成 12 次吸附。结束后, 从每次吸附的滤液中吸取 1 mL 滤液, 以 10000 rpm 离心 5 min, 取上清液 100 μL , 置于 96 孔板上, 用酶标仪在 291 nm 处测量吸光度。新鲜配置标准曲线, 包括 0、25、50、100、200 和 500 μM 点值。根据标准曲线计算上清液中的尿酸浓度 $C(\mu M)$, 并分别按照公式 7 计算尿酸清除容量 $Q(\text{mg/g})$ 和按照公式 8 计算尿酸清除率(%)。

公式 7: $Q = 0.168 * (100 - C) * 40/4$

公式 8: 尿酸清除率 = $(100 - C)/100 * 100\%$

结果如图 19 所示。图 19 显示，在于低浓度尿酸的 SIF 溶液中的多次吸附测定中， $\delta M4K$ 均展示出了优异的尿酸清除作用。具体而言，在第 1 次吸附时， $\delta M4K$ 的尿酸清除容量为约 170 mg/g，尿酸清除率约为 100%。随着吸附次数的不断增加， $\delta M4K$ 的尿酸清除容量逐渐下降。5 尽管如此，即使到第 12 次吸附时， $\delta M4K$ 的尿酸清除容量仍然有约 60 mg/g，并且总共 12 次吸附的累计尿酸清除容量为约 1250mg/g。以上结果表明， $\delta M4K$ 具有在较低尿酸浓度下持续吸附尿酸的能力，并且在多次吸附后仍然能够维持有效的吸附尿酸的能力。

10 **实施例 3 含锰的化合物的尺寸和溶解性考虑及口服安全剂量的推算**

锰是正常机体必需的微量元素之一。作为多种酶的组成部分，锰发挥诸多重要的生理作用。然而，过量摄入锰同样会导致机体的损伤。例如，已报道一些锰矿作业人员由于长期吸入锰含量超标的空气而导致严重的神经系统损伤。吸入的锰可以直接转运到脑组织中并可导致15 称之为“锰中毒症(manganism)”的永久性神经障碍。与吸入摄入相比，口服摄入氧化锰等不溶性无机锰化合物一般被认为相对安全，但过量摄入仍可能存在产生严重毒性的风险。例如，颗粒尺寸在纳米级别的氧化锰和微量溶解的锰离子能通过胃肠道进入体内循环，从而成为产生毒性的主要来源，并且其毒性作用大小主要取决于被吸收的锰的剂20 量。

在本实施例中，申请人进行了体外模拟胃肠液中的锰溶出的实验，测量了多种颗粒尺寸在 1 微米及以上(该尺寸的设计旨在减少纳米形式的含锰的化合物被吸收进入体内循环的概率)的氧化锰在模拟肠液(SIF)25 中的溶解度(以下述“锰溶出实验的方法”中测得的氧化锰在 SIF 中的锰的溶出量的值来表示)，以比较不同种类的氧化锰的溶出情况。由于含锰的化合物在胃肠液中的溶出量的多少基本决定了身体的吸收量，申请人还基于以上结果推测了将这些不同种类的氧化锰各自运用于人体

口服时的安全剂量。

锰溶出实验的方法

将不同类型的不同合成批次的氧化锰以 2 克/升分散于 SIF 中，在 37℃恒温摇床孵育 4 小时，然后过滤得到滤液。用电感耦合等离子体
5 质谱法(ICP-MS)检测滤液中锰元素含量，得到氧化锰在 SIF 中的锰的溶出量的值，设定为 C 毫克/升。

口服安全剂量的推算方法

基于 0.16 毫克/千克/天或 11 毫克/天的可耐受剂量(Tolerable Upper Intake Level, TUIL, 美国毒物管理委员会(ATSDR)的推荐标准)
10 进行口服安全剂量的推算。已知的是每日有体积(V)= 约 9 升的液体经过胃肠道(Kvietys, P.R. and Granger, D.N. (2010), Role of intestinal lymphatics in interstitial volume regulation and transmucosal water transport. Annals of the New York Academy of Sciences, 1207: E29-E43. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05709.x>)。假设氧化锰
15 通过胃肠道并排出体外的时长为 1 天,基于其在 SIF 中的锰的溶出量(C 毫克/升)并额外加入数值为 10 的不确定性系数(uncertainty factor, UF), 则不同种类的氧化锰的口服安全剂量的计算公式可以表达为：

口服安全剂量(克) = (TUIL*2 克) / (C*V) / UF。

本实施例中测定的不同种类的氧化锰在 SIF 中锰的溶出量及其各
20 自的推测口服安全剂量如下表所示：

	在 SIF 中锰的溶出量（毫克/升）			推测口服安全剂量（克/日）		
	批次 1	批次 2	批次 3	批次 1	批次 2	批次 3
δM1K	<0.005	<0.005	<0.005	>49	>49	>49

δ M1KH	0.009	0.006	<0.005	27	41	>49
δ M2KH	0.005	<0.005	0.006	49	>49	41
AMKH	0.027	0.045	0.020	9	5	12
ε MKH	0.118	0.216	0.087	2	1	3
λ MLiH	0.008	0.018	0.033	31	14	7
α M1KH	1.338	1.169	0.853	0.2	0.2	0.3
β MKH	0.947	0.793	1.025	0.3	0.3	0.2
γ MNH	2.583	2.039	3.569	0.1	0.1	0.1
RMH	1.778	3.036	2.127	0.1	0.1	0.1
β MH	0.028	0.021	0.035	9	12	7
β M	0.007	0.010	0.013	35	24	19
γ MH	0.009	0.011	0.009	27	22	27
γ M	0.007	0.008	0.007	35	31	35

以上结果表明,采用不同方法制备得到的氧化锰在模拟肠液中均具有极低的溶解度,这使得它们可以以非常高的口服安全剂量施用而不会引起不可接受的副作用。

实施例 4 体内功能评价

5 本实施例在动物体内比较了氧化锰与对照化物质的降尿酸的性能。
 具体而言,在健康大鼠、健康小鼠、高尿酸血症模型大鼠和高尿

酸血症模型小鼠中，施用了待测物质以及对照物质，考察了待测物质在动物体内降低体液尿酸含量方面的效果。

4.1 健康大鼠实验

实验方法

5 取 7~8 周龄雄性 SD 大鼠，随机分为 5 组，每组 6 只，各组分别为：空白组(施用无菌水)、氧化锰低剂量组、氧化锰中剂量组、氧化锰高剂量组和氧化锰超高剂量组。从第 1 天到第 7 天，对空白组每天用无菌水灌胃，其余给药组分别施用固定剂量的待测物质混悬液。在第 0 天和第 7 天，检测大鼠体液中的尿酸含量。

10 结果

各个给药组在给药氧化锰后，大鼠耐受性良好，无不良反应。氧化锰能有效降低大鼠体液中的尿酸含量。

4.2 健康小鼠实验

实验方法

15 取 7~8 周龄雄性小鼠，随机分为 5 组，每组 6 只，各组分别为：空白组(施用无菌水)、氧化锰低剂量组、氧化锰中剂量组、氧化锰高剂量组和氧化锰超高剂量组。从第 1 天到第 7 天，对空白组每天用无菌水灌胃，其余给药组分别施用固定剂量的待测物质混悬液。在第 0 天和第 7 天，检测小鼠体液中的尿酸含量。

20 结果

各个给药组在给药氧化锰后，小鼠耐受性良好，无不良反应。氧化锰能有效降低小鼠体液中的尿酸含量。

4.3 高尿酸血症模型大鼠实验

高尿酸血症大鼠模型建立方法(参照 J. Agric. Food Chem. 2019, 67, 25 220-228)为：用 450 mg/kg/日的氧嗪酸钾(生理盐水溶液)+100 mg/kg/d 腺嘌呤(生理盐水溶液)灌胃，持续 7 天。

实验方法

取 7~8 周龄雄性 SD 大鼠，随机分为 9 组，每组 6 只，各组分别为：空白组(施用无菌水)、模型组(仅施用诱导药物)、活性炭对照组(施用诱导药物+活性炭)、蒙脱土对照组(施用诱导药物+蒙脱土)、别嘌醇对照
5 组(施用诱导药物+别嘌醇)、雷西纳德对照组(施用诱导药物+雷西纳德)、低剂量组(施用诱导药物+低剂量氧化锰)、中剂量组(施用诱导药物+中剂量氧化锰)、高剂量组(施用诱导药物+高剂量氧化锰)。使用相应药物对大鼠每日进行灌胃操作，持续 7 天。在第 7 天，检测高尿酸血症模型大鼠体液中的尿酸含量。

10 结果

在药物诱导下，大鼠体液中的尿酸含量升高。然而，氧化锰能有效降低高尿酸血症模型大鼠的体液中的尿酸含量；在一些剂量下，氧化锰的降尿酸效果优于或等效于别嘌醇的效果。

4.4 高尿酸血症模型小鼠实验

15 4.4.1 尿酸氧化酶敲除(UOX KO)小鼠实验

实验方法

取 6 到 8 周龄的尿酸氧化酶敲除(UOX KO)小鼠，适应性饲养一周后收集尿液和血液，测试尿液尿酸和血液尿酸水平，以血尿酸水平无组间显著性差异为标准，将小鼠随机分为 5 组，每组 9 只，各组分别
20 为：模型组(施用无菌水)、阳性对照组(施用别嘌醇)、低剂量组(施用低剂量氧化锰)、中剂量组(施用中剂量氧化锰)、高剂量组(施用高剂量氧化锰)。使用相应药物对小鼠每日进行灌胃操作。在开始给药后的每隔一周收集一次小鼠血液制成血清，并收集 24 小时尿液，用尿酸检测试剂盒检测尿液中的尿酸含量。

25 结果

UOX KO 小鼠具有很高的血尿酸和尿尿酸含量。别嘌醇能有效降

低 UOX KO 小鼠的体液尿酸含量；在一些剂量下，氧化锰的降尿酸效果优于或等效于别嘌醇的效果。

4.4.2 氧嗪酸钾和腺嘌呤诱导的高尿酸血症模型小鼠实验

已知氧嗪酸钾和腺嘌呤是能够在小鼠中诱发高尿酸血症的模型药物。具体而言，氧嗪酸钾是尿酸氧化酶抑制剂，能够抑制尿酸在小鼠体内的进一步代谢，从而升高小鼠血液中的尿酸的浓度；腺嘌呤能够损伤肾脏，从而减少尿酸从小鼠肾脏的排泄。在本实施例中，将健康小鼠随机分为 7 组，通过向其中 6 组小鼠施用氧嗪酸钾和腺嘌呤(将二者共同掺入基础鼠粮中)，建立小鼠高尿酸血症模型，以仅饲喂基础鼠粮的 1 组健康小鼠作为空白对照组，并按照下述实验方法中所描述的给药方案向各实验组小鼠给予相应的实验物质。在第实验开始后 6 天，收集各组小鼠的 24 小时尿液并用尿酸检测试剂盒检测尿液中的尿酸含量，以考察各种实验物质对小鼠经尿液排泄的尿酸的量的影响。

实验方法

取 42 只 6 周龄雄性 KM 小鼠，随机分为 7 组，每组 6 只，各组分别为：空白对照组、高尿酸模型组、别嘌醇组、非布司他组、 δ M1KH 组、 δ M2KH 组和 δ M4K 组。自实验开始后第 1 天（即实验当天）至第 7 天，空白对照组饲以基础鼠粮，其余组别饲以造模鼠粮（在基础鼠粮中加入 4.4 w/w% 的氧嗪酸钾和 0.44 w/w% 的腺嘌呤）用于诱导高尿酸血症。自实验开始后第 1 天至第 7 天，别嘌醇组每天自由饮用含有 50mg/L 别嘌醇的饮水。非布司他组每天灌胃给予非布司他（5mg/kg/天）。对于 δ M1KH 组、 δ M2KH 组和 δ M4K 组，每天饲以加药鼠粮（分别在造模鼠粮中加入 1.16 w/w % 的 δ M1KH、 δ M2KH 或 δ M4K）。在实验开始后第 6 天，将小鼠置于代谢笼中，收集 24 小时尿液，分析尿酸水平。在尿液收集容器中加入 1-2 滴 8 mol/L 的 NaOH 水溶液，防止尿酸盐沉淀。使用尿酸含量测定试剂盒(Solarbio, 北京, 中国)测定尿液中的尿酸水平，结合尿液体积，计算得到 24 小时尿酸通过尿液排泄的量。

结果

结果如图 20 所示。图 20 显示，向小鼠连续 7 天施用氧嗪酸钾和腺嘌呤后，小鼠经尿液排泄的尿酸的量显著增加。分别施用了别嘌呤醇或非布司他的小鼠经尿液排泄的尿酸的量也处于较高的水平。相较于而言，施用氧化锰的小鼠经尿液排泄的尿酸的量显著降低。不受任何理论的约束，据信氧化锰(例如， δ 型氧化锰)大幅降低经尿液排泄尿酸的原因与其显著增加尿酸通过消化道途径(经粪便)排泄的作用有关。

4.4.3 尿酸诱导的高尿酸血症模型小鼠实验

尿酸本身也可以用于建立小鼠高尿酸血症模型。具体而言，腹腔注射后，尿酸可以通过肠系膜快速吸收进入血液，从而升高血液中的尿酸水平。因此，腹腔注射尿酸可以用于建立非肠道原因导致的高尿酸血症模型。在本实施例中，通过向健康小鼠的腹腔注射尿酸(实验组在注射尿酸的同时灌胃氧化锰)建立小鼠高尿酸血症模型，于注射后不同时间抽取小鼠的血液制备血清，并测试血清中的尿酸含量，以考察氧化锰对非肠道原因导致的高尿酸血症模型小鼠的血液中的尿酸水平的影响。

实验方法

取 18 只 6 周龄雄性 KM 小鼠，随机分为 3 组，每组 6 只，各组分别为：空白对照组、高尿酸模型组和 δ M4K 组。适应性饲养一周后，在实验开始当天上午 9 点，给空白对照组灌胃纯水，高尿酸模型组灌胃纯水， δ M4K 组灌胃 500 mg/kg 的 δ M4K，夜间禁食 16 小时。在实验开始后第二天上午 8 点，对于各组小鼠分别经由眼底静脉丛取血 100 μ L，分离血清，用尿酸检测试剂盒测血清尿酸水平，记为 0 分钟的血清尿酸水平。上午 9 点，给空白对照组灌胃纯水并腹腔注射生理盐水，高尿酸模型组灌胃纯水并腹腔注射尿酸溶液（尿酸剂量为 1000mg/kg）， δ M4K 组灌胃 500 mg/kg 的 δ M4K 并腹腔注射尿酸溶液（尿酸剂量为 1000mg/kg）。对于各组小鼠，分别于注射尿酸后 15 分钟、30 分钟、

60 分钟和 120 分钟，经由眼底静脉丛取血 100 μ L，分离血清，用尿酸检测试剂盒测血清尿酸水平。

结果

结果如图 21 所示。图 21 显示，向健康小鼠的腹腔注射尿酸后，
5 小鼠的血清尿酸水平显著升高。然而，经灌胃施用氧化锰可以有效地抵消腹腔注射尿酸对小鼠的血清尿酸水平的影响：与未同时灌胃施用氧化锰的小鼠相比，经灌胃施用氧化锰使得小鼠的血清尿酸水平-时间曲线的曲线下面积(AUC)降低了约 40%。以上结果表明，经灌胃施用氧化锰(例如， δ 型氧化锰)能够显著降低腹腔注射尿酸后的小鼠的血液中的尿酸水平，从而可以用于治疗非肠道原因导致的高尿酸血症。
10

4.4.4 氧嗪酸钾和次黄嘌呤诱导的高尿酸血症模型小鼠实验

次黄嘌呤在体内能够被代谢为尿酸，因此也可以与氧嗪酸钾一起联用作为在小鼠中诱发高尿酸血症的模型药物。在本实施例中，将健康小鼠随机分为 7 组，通过向其中 6 组小鼠施用氧嗪酸钾和次黄嘌呤(将
15 二者共同腹腔注射)，建立小鼠高尿酸血症模型，以仅腹腔注射生理盐水的 1 组健康小鼠作为空白对照组，并按照下述实验方法中所描述的给药方案向各实验组小鼠给予相应的实验物质。于实验开始后第 8 天，抽取各组小鼠的血液制成血清，并测试血清中的尿酸含量，以考察各种实验物质对氧嗪酸钾和次黄嘌呤诱导的高尿酸血症模型小鼠的血液
20 中的尿酸水平的影响。

实验方法

取 21 只 6 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠，随机分为 7 组，每组 3 只，各组分别为：空白对照组、高尿酸模型组、苯溴马隆组、别嘌呤醇组、 δ M1KH 组、 δ M2KH 组和 δ M4K 组。自实验开始后第 1 天（即实验当天）至第 8 天，对于空白对照组，分别于每天上午 9 点和下午 5 点腹腔注射生理盐水，对于其余各组，分别于每天上午 9 点和下午 5 点腹腔注射造模溶液（次黄嘌呤 100 mg/kg+氧嗪酸钾 100 mg/kg）。苯溴马
25

隆组每天上午 10 点灌胃苯溴马隆溶液 (10 mg/kg)。别嘌呤醇组每天自由饮用含有别嘌呤醇的饮水 (50mg/L)，其它各组自由饮用普通饮水。 δ M1KH 组、 δ M2KH 组和 δ M4K 组每天自由进食掺有 δ M1KH、 δ M2KH 和 δ M4K 的鼠粮(分别在基础鼠粮中加入 1.14 w/w% 的 δ M1KH、 δ M2KH 或 δ M4K)，其它各组自由进食基础鼠粮。于实验开始后第 8 天早 9 点腹腔注射后 4 小时 (即下午 1 点)，对于各组小鼠经由眼底静脉采血 100-200 μ L，离心取血清，用尿酸检测试剂盒测血清尿酸水平。

结果

结果如图 22 所示。图 22 显示，向小鼠连续 7 天施用氧嗪酸钾和次黄嘌呤后，小鼠的血清尿酸水平显著升高。相较而言，苯溴马隆、别嘌呤醇或氧化锰的施用显著降低了小鼠的血清尿酸水平，其中氧化锰降低小鼠的血清尿酸水平的能力优于苯溴马隆，与别嘌呤醇相当。以上结果表明，氧化锰(例如， δ 型氧化锰)的施用能够显著降低氧嗪酸钾和次黄嘌呤诱导的小鼠的血液中尿酸水平的升高。

4.4.5 氧嗪酸钾和尿酸诱导的高尿酸血症模型小鼠实验

氧嗪酸钾是尿酸氧化酶抑制剂，能够抑制尿酸在小鼠体内的进一步代谢，从而升高小鼠血液中的尿酸的浓度。经灌胃施用尿酸能够增加肠道的尿酸摄入，也能够升高血液中的尿酸水平。在本实施例中，将健康小鼠随机分为 5 组，通过向健康小鼠施用氧嗪酸钾(经腹腔注射)和尿酸(经灌胃)建立小鼠高尿酸血症模型，以仅腹腔注射生理盐水和灌胃 SIF 的 1 组健康小鼠作为空白对照组，并按照下述实验方法中所描述的给药方案向各实验组小鼠给予相应的实验物质。完成灌胃操作 60 分钟后，抽取小鼠的血液制备血清，并测试血清中的尿酸含量，以考察各种实验物质对氧嗪酸钾和尿酸诱导的高尿酸血症模型小鼠的血液中的尿酸水平的影响。

实验方法

取 30 只 6 周大雄性 KM 小鼠，随机分为 5 组，每组 6 只，各组分

别为：空白对照组、氧嗪酸钾组、高尿酸模型组、盐酸司维拉姆组和 δM4K 组。空白对照组先腹腔注射生理盐水，然后立即灌胃 SIF。氧嗪酸钾组先腹腔注射氧嗪酸钾溶液(300 mg/kg)，然后立即灌胃 SIF。高尿酸模型组先腹腔注射氧嗪酸钾溶液(300 mg/kg)，然后立即灌胃含尿酸的 SIF 溶液(30 mg/kg)诱导高尿酸血症。盐酸司维拉姆组先腹腔注射氧嗪酸钾溶液(300 mg/kg)，然后立即灌胃含尿酸和盐酸司维拉姆的 SIF 混悬液(尿酸剂量为 30 mg/kg，盐酸司维拉姆剂量为 50 mg/kg)。δM4K 组先腹腔注射氧嗪酸钾溶液(300 mg/kg)，然后立即灌胃含尿酸和 δM4K 的 SIF 混悬液(尿酸剂量为 30 mg/kg，δM4K 剂量为 50 mg/kg)。每只小鼠的腹腔注射和灌胃操作需要连贯完成，即先连贯完成第一只小鼠的腹腔注射和灌胃操作，再进行第二只小鼠的相应操作。对于每只小鼠，分别于完成灌胃 60 分钟后采静脉血至微采血管中，在 4℃下于 3000g 离心 15 分钟，采用尿酸检测试剂盒测血清尿酸水平。

结果

结果如图 23 所示。图 23 显示，向小鼠施用氧嗪酸钾或者氧嗪酸钾和尿酸的组合后，小鼠的血清尿酸水平显著升高。盐酸司维拉姆的施用对小鼠的血清尿酸水平几乎没有影响。相较而言，氧化锰的施用显著降低了小鼠的血清尿酸水平。以上结果表明，氧化锰(例如，δ 型氧化锰)的施用能够显著降低氧嗪酸钾和尿酸诱导的小鼠的血液中尿酸水平的升高。

实施例 5 含锰的化合物的体内安全性评价

实验方法

在本实施例中，以 8 周龄的健康 C57BL/6J 小鼠（雌雄各半）为模型动物，对含锰的化合物的体内施用的安全性进行了评价。具体而言，将小鼠随机分为对照组(施用生理盐水)、低剂量组(施用 250 mg/kg/天的 δM4K)、中剂量组(施用 500 mg/kg/天的 δM4K)、高剂量组(施用 1000 mg/kg/天的 δM4K)和超高剂量组(施用 2000 mg/kg/天的 δM4K)，然后以

上述给药方案分别向各组小鼠连续 14 天灌胃施用各种实验物质。实验期间，分别监测各组小鼠随时间经过的体重(g)、摄食量(g)和摄水量(g)的变化。实验结束后，抽取各组小鼠的血液，进行血液生化检查，然后处死小鼠，分离心、肾、血细胞、脾、肝、脑、肺和毛发，并测定其中的 Mn 含量(mg/kg)。

结果

结果显示，在持续 14 天灌胃给药氧化锰的实验期间，小鼠的体重、摄食和饮水情况均未见异常。在实验结束后，发现小鼠的各项血液生化指标(包括 WBC、RBC、HGB、W-MCR、W-LCR、W-SCC、HCT、MCV、MCH、W-MCC、W-LCC、RDW-SD、MCHC、PLT、W-SCR 和 RDW-CV)和各个组织(除肝脏外)中的 Mn 含量与对照组相比没有显著差别。尽管还观察到肝脏 Mn 含量与对照组相比略微升高，但经进一步研究发现，在停药 7 天后肝脏 Mn 的含量恢复至与对照组同一水平。这说明氧化锰在小鼠体内的吸收很少，且能够被迅速清除，不具有体内蓄积效应。综上所述，以上结果提示氧化锰(例如， δ 型氧化锰)的口

权 利 要 求 书

1. 不溶性含锰的化合物在制备用于预防和/或治疗哺乳动物个体的血液和/或消化道中尿酸水平升高或与血液和/或消化道中尿酸水平升高相关的疾病或病症的药物中的用途。

2. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述不溶性含锰的化合物是指在约 37°C 和约 1 个大气压下测得的在 1 mL 水中达到饱和状态时所溶解的质量小于约 100 μg 、75 μg 、50 μg 、40 μg 、30 μg 、25 μg 、20 μg 、15 μg 、10 μg 、5 μg 、1 μg 、750 ng、500 ng、400 ng、300 ng、250 ng、200 ng、150 ng、100 ng、75 ng、50 ng、40 ng、30 ng、25 ng、20 ng、15 ng、10 ng、5 ng 或 1 ng 的含锰的化合物。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的用途，其中所述不溶性含锰的化合物是指在约 37°C 和约 1 个大气压下测得的在 1 mL 模拟肠液(SIF)中达到饱和状态时所溶解的质量小于约 100 μg 、75 μg 、50 μg 、40 μg 、30 μg 、25 μg 、20 μg 、15 μg 、10 μg 、5 μg 、1 μg 、750 ng、500 ng、400 ng、300 ng、250 ng、200 ng、150 ng、100 ng、75 ng、50 ng、40 ng、30 ng、25 ng、20 ng、15 ng、10 ng、5 ng 或 1 ng 的含锰的化合物。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的用途，其中所述不溶性含锰的化合物是指在约 37°C 和约 1 个大气压下测得的在 1 mL 模拟空腹小肠液(FaSSIF)中达到饱和状态时所溶解的质量小于约 100 μg 、75 μg 、50 μg 、40 μg 、30 μg 、25 μg 、20 μg 、15 μg 、10 μg 、5 μg 、1 μg 、750 ng、500 ng、400 ng、300 ng、250 ng、200 ng、150 ng、100 ng、75 ng、50 ng、40 ng、30 ng、25 ng、20 ng、15 ng、10 ng、5 ng 或 1 ng 的含锰的化合物。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的用途，其中所述不溶性含锰的化合物是指在约 37°C 和约 1 个大气压下测得的在 1 mL 模拟进食小肠液(FeSSIF)中达到饱和状态时所溶解的质量小于约 100 μg 、75 μg 、50 μg 、40 μg 、30 μg 、25 μg 、20 μg 、15 μg 、10 μg 、5 μg 、1 μg 、750 ng、500 ng、400 ng、300 ng、250 ng、200 ng、150 ng、100 ng、75 ng、50 ng、

40ng、30ng、25ng、20ng、15ng、10ng、5ng 或 1ng 的含锰的化合物。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的用途，其中所述不溶性含锰的化合物是通过在胃肠道中吸收进入血液循环的量小于给药剂量的约 20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、
5 0.02% 或 0.01% 的含锰的化合物。

7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的用途，其中所述不溶性含锰的化合物是在给药后不与体内的周围物质或组织发生化学作用或仅有小于给药剂量的约 20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、0.02% 或 0.01% 与体内的周围物质或组织发生化学作用的含锰的化合物。
10

8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的用途，其中所述不溶性含锰的化合物的粒度 $\geq 1\mu\text{m}$ ，例如为 $1\mu\text{m}$ 至 1 mm。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的用途，其中所述不溶性含锰的化合物选自氧化锰、硫化锰、碳酸锰、硅酸锰、硼酸锰、铁氰酸
15 锰、草酸锰、亚硒酸锰、碘酸锰、钨酸锰和磷酸锰以及它们的溶剂合物(例如水合物)中的一种或多种。

10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的用途，其中所述不溶性含锰的化合物是氧化锰或其溶剂合物(例如水合物)，其中所述氧化锰例如选自以下中的一种或多种：(1)仅由锰原子和氧原子构成的氧化锰，例如
20 如选自一氧化锰、二氧化锰、三氧化一锰、三氧化二锰、八氧化五锰、四氧化三锰、七氧化二锰、十二氧化七锰和十三氧化七锰中的一种或多种的氧化锰；(2)仅由锰原子、氢原子和氧原子构成的氧化锰，例如选自氢氧化氧锰和氢氧化锰中的一种或两种的氧化锰；和(3)由锰原子、氧原子、金属原子和任选的氢原子构成的氧化锰，例如盐型氧化锰。

25 11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的用途，其中所述盐型氧化锰选自钾型氧化锰、氢型氧化锰、铵型氧化锰、钠型氧化锰、钙型氧化锰、镁型氧化锰、铁型氧化锰、亚铁型氧化锰、锌型氧化锰、铜型氧化锰、铋型氧化锰、锂型氧化锰和银型氧化锰中的一种或多种。

12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的用途，其中所述氧化锰是

呈天然矿物的形式的氧化锰，其中所述呈天然矿物的形式的氧化锰例如选自锰钡矿、隐钾锰矿、软锰矿、六方锰矿、水钠锰矿、布塞尔矿、复水锰矿、斜方锰矿、钡硬锰矿、钡镁锰矿、水锰矿、锰榴石、六方水锰矿、水黑锰矿、锂硬锰矿、黑锌锰矿、黑锰矿、方铁锰矿、片水锰矿和方锰矿中的一种或多种。

13. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的用途，其中所述氧化锰是呈多晶型物的形式的氧化锰，其中所述呈多晶型物形式的氧化锰例如选自 α 型晶型氧化锰、 β 型晶型氧化锰、 γ 型晶型氧化锰、 δ 型晶型氧化锰、 λ 型晶型氧化锰、 ε 型晶型氧化锰、R 型晶型氧化锰、无定形氧化锰、 α 型晶型氢氧化氧锰、 β 型晶型氢氧化氧锰和 γ 型晶型氢氧化氧锰中的一种或多种。

14. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的用途，其中所述氧化锰是呈盐型多晶型物形式的氧化锰，其中所述呈盐型多晶型物形式的氧化锰例如选自盐型 α 型晶型氧化锰、盐型 β 型晶型氧化锰、盐型 γ 型晶型氧化锰、盐型 δ 型晶型氧化锰、盐型 λ 型晶型氧化锰、盐型 ε 型晶型氧化锰、盐型 R 型晶型氧化锰和盐型无定形氧化锰中的一种或多种，并且其中所述盐型 α 型晶型氧化锰例如选自钾型 α 型晶型氧化锰和氢型 α 型晶型氧化锰中的一种或两种，所述盐型 β 型晶型氧化锰例如选自钾型 β 型晶型氧化锰和氢型 β 型晶型氧化锰中的一种或两种，所述盐型 γ 型晶型氧化锰例如选自铵型 γ 型晶型氧化锰和氢型 γ 型晶型氧化锰中的一种或两种，所述盐型 δ 型晶型氧化锰例如选自钾型 δ 型晶型氧化锰、氢型 δ 型晶型氧化锰、钠型 δ 型晶型氧化锰、铵型 δ 型晶型氧化锰、钙型 δ 型晶型氧化锰、镁型 δ 型晶型氧化锰、铁型 δ 型晶型氧化锰、亚铁型 δ 型晶型氧化锰、锌型 δ 型晶型氧化锰、铜型 δ 型晶型氧化锰、铋型 δ 型晶型氧化锰、锂型 δ 型晶型氧化锰和银型 δ 型晶型氧化锰中的一种或多种，所述盐型 λ 型晶型氧化锰例如选自锂型 λ 型晶型氧化锰和氢型 λ 型晶型氧化锰的一种或两种，所述盐型 ε 型晶型氧化锰例如选自钾型 ε 型晶型氧化锰和氢型 ε 型晶型氧化锰中的一种或两种，所述盐型 R 型晶型氧化锰例如是氢型 R 型晶型氧化锰，所述

盐型无定形氧化锰例如选自钾型无定形氧化锰和氢型无定形氧化锰中的一种或两种。

15 15. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的用途, 其中所述不溶性含锰的化合物在模拟肠液(SIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 50 mg/g 至约 1000 mg/g。

16. 根据权利要求 1-15 中任一项所述的用途, 其中所述不溶性含锰的化合物在模拟肠液(SIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 100 mg/g 至约 900 mg/g。

10 17. 根据权利要求 1-16 中任一项所述的用途, 其中所述不溶性含锰的化合物在模拟肠液(SIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 200 mg/g 至约 800 mg/g。

18. 根据权利要求 1-17 中任一项所述的用途, 其中所述不溶性含锰的化合物在模拟空腹小肠液(FaSSIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 200 mg/g 至约 800 mg/g。

15 19. 根据权利要求 1-18 中任一项所述的用途, 其中所述不溶性含锰的化合物在模拟进食小肠液(FeSSIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 200 mg/g 至约 800 mg/g。

20. 根据权利要求 1-19 中任一项所述的用途, 其中所述药物为口服制剂。

20 21. 根据权利要求 1-20 中任一项所述的用途, 其中所述口服制剂是固体口服制剂或液体口服制剂。

22. 根据权利要求 1-21 中任一项所述的用途, 其中所述固体口服制剂是散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、丸剂或锭剂。

25 23. 根据权利要求 1-22 中任一项所述的用途, 其中所述药物不包含额外的治疗剂。

24. 根据权利要求 1-23 中任一项所述的用途, 其中所述药物包含有效量的不溶性含锰的化合物。

25. 根据权利要求 1-24 中任一项所述的用途, 其中所述药物包含约 3mg 至约 3000mg、约 3mg 至约 1500mg、约 5mg 至约 500mg 或约

10mg 至约 200mg 的不溶性含锰的化合物。

26. 根据权利要求 1-25 中任一项所述的用途，其中所述哺乳动物是人。

27. 根据权利要求 1-26 中任一项所述的用途，其中所述消化道是
5 肠道。

28. 根据权利要求 1-27 中任一项所述的用途，其中所述与血液和/或消化道中尿酸水平升高相关的疾病或病症选自下组中的至少一种：
痛风、痛风并发症、高尿酸血症、未达到通常确诊为高尿酸血症的水平
10 的较高尿酸水平、心血管疾病、糖尿病、糖尿病相关的病况、胰岛素抗性、代谢综合征、甲状腺功能减退、甲状旁腺功能亢进、肥胖症、炎症、肌肉痉挛、局部肿胀、关节疼痛、恶性肿瘤、肿瘤溶解综合征、真性红细胞增多症、认知障碍、牛皮癣、结节病、非酒精性脂肪性肝病、脑卒中、溶血性贫血、先天性代谢遗传错误、中毒、子痫以及血液、骨髓或实体器官的移植。

29. 根据权利要求 1-28 中任一项所述的用途，其中所述痛风是急性
15 痛风、慢性痛风或难治性痛风。

30. 根据权利要求 1-29 中任一项所述的用途，其中所述痛风并发症是痛风性关节炎、痛风性尿路结石和痛风性肾病中的至少一种。

31. 根据权利要求 1-30 中任一项所述的用途，其中所述痛风性肾
20 病是肾炎、肾盂肾炎、肾盂积水、尿酸性肾石病、肾功能障碍、肾衰竭和尿毒症中的至少一种。

32. 根据权利要求 1-31 中任一项所述的用途，其中所述心血管疾病是高血压、冠心病、心力衰竭、先天性心脏病、深静脉血栓、肺栓塞、
25 主动脉瘤、主动脉夹层、高脂血症、心肌梗塞和动脉粥样硬化中的至少一种。

33. 根据权利要求 1-32 中任一项所述的用途，其中所述高尿酸血症是原发性高尿酸血症或继发性高尿酸血症。

34. 根据权利要求 1-33 中任一项所述的用途，其中所述继发性高尿酸血症是与药物有关的高尿酸血症和与其它医学状况有关的高尿酸血症。

酸血症中的至少一种。

35. 根据权利要求 1-34 中任一项所述的用途，其中所述糖尿病相关的病况是糖尿病肾病、糖尿病周围神经病变、糖尿病视网膜病变、糖尿病大血管病变、糖尿病微血管病变、糖尿病足和糖尿病酮症酸中毒中的至少一种。

36. 根据权利要求 1-35 中任一项所述的用途，其中所述恶性肿瘤是血液学恶性肿瘤。

37. 根据权利要求 1-36 中任一项所述的用途，其中所述血液学恶性肿瘤是白血病和多发性骨髓瘤中的至少一种。

38. 根据权利要求 1-37 中任一项所述的用途，其中所述非酒精性脂肪性肝病是非酒精性脂肪性肝炎。

39. 根据权利要求 1-38 中任一项所述的用途，其中所述中毒是氯仿中毒、四氯化碳中毒和铅中毒中的至少一种。

40. 根据权利要求 1-39 中任一项所述的用途，其中所述先天性代谢遗传错误是 Lesch—Nyhan 综合征。

41. 根据权利要求 1-40 中任一项所述的用途，其中在向所述个体施用所述药物之前，所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于 240 μ mol/L、260 μ mol/L、280 μ mol/L、300 μ mol/L、320 μ mol/L、340 μ mol/L、360 μ mol/L、380 μ mol/L、400 μ mol/L 或 420 μ mol/L 至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。

42. 根据权利要求 1-41 中任一项所述的用途，其中施用所述药物之后所述个体的血液和/或血清尿酸水平与施用所述药物之前相比降低了至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。

43. 根据权利要求 1-42 中任一项所述的用途，其中施用所述药物之后所述个体的血液和/或血清尿酸水平处于 80 μ mol/L 至 460 μ mol/L 之间、100 μ mol/L 至 450 μ mol/L 之间、150 μ mol/L 至 440 μ mol/L 之间、

200 μ mol/L 至 430 μ mol/L 之间、210 μ mol/L 至 420 μ mol/L 之间、80 μ mol/L 至 380 μ mol/L 之间、100 μ mol/L 至 370 μ mol/L 之间或 150 μ mol/L 至 360 μ mol/L 之间。

44. 含锰的化合物在制备用于吸附哺乳动物的消化道中的尿酸的
5 药物中的用途。

45. 根据权利要求 44 所述的用途，其中所述含锰的化合物是不溶性含锰的化合物。

46. 根据权利要求 44 或 45 所述的用途，其中所述不溶性含锰的化合物是指在约 37°C 和约 1 个大气压下测得的在 1 mL 水中达到饱和
10 状态时所溶解的质量小于约 100 μ g、75 μ g、50 μ g、40 μ g、30 μ g、25 μ g、20 μ g、15 μ g、10 μ g、5 μ g、1 μ g、750ng、500ng、400ng、300ng、250ng、200ng、150ng、100ng、75ng、50ng、40ng、30ng、25ng、20ng、15ng、10ng、5ng 或 1ng 的含锰的化合物。

47. 根据权利要求 44-46 中任一项所述的用途，其中所述不溶性
15 含锰的化合物是指在约 37°C 和约 1 个大气压下测得的在 1 mL 模拟肠液(SIF)中达到饱和状态时所溶解的质量小于约 100 μ g、75 μ g、50 μ g、40 μ g、30 μ g、25 μ g、20 μ g、15 μ g、10 μ g、5 μ g、1 μ g、750ng、500ng、400ng、300ng、250ng、200ng、150ng、100ng、75ng、50ng、40ng、30ng、25ng、20ng、15ng、10ng、5ng 或 1ng 的含锰的化合物。

48. 根据权利要求 44-47 中任一项所述的用途，其中所述不溶性
20 含锰的化合物是指在约 37°C 和约 1 个大气压下测得的在 1 mL 模拟空腹小肠液(FaSSIF)中达到饱和状态时所溶解的质量小于约 100 μ g、75 μ g、50 μ g、40 μ g、30 μ g、25 μ g、20 μ g、15 μ g、10 μ g、5 μ g、1 μ g、750ng、500ng、400ng、300ng、250ng、200ng、150ng、100ng、75ng、50ng、
25 40ng、30ng、25ng、20ng、15ng、10ng、5ng 或 1ng 的含锰的化合物。

49. 根据权利要求 44-48 中任一项所述的用途，其中所述不溶性含锰的化合物是指在约 37°C 和约 1 个大气压下测得的在 1 mL 模拟进食小肠液(FeSSIF)中达到饱和状态时所溶解的质量小于约 100 μ g、75 μ g、50 μ g、40 μ g、30 μ g、25 μ g、20 μ g、15 μ g、10 μ g、5 μ g、1 μ g、750ng、

500ng、400ng、300ng、250ng、200ng、150ng、100ng、75ng、50ng、40ng、30ng、25ng、20ng、15ng、10ng、5ng 或 1ng 的含锰的化合物。

50. 根据权利要求 44-49 中任一项所述的用途，其中所述不溶性含锰的化合物是通过在胃肠道中吸收进入血液循环的量小于给药剂量的约 20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、0.02% 或 0.01% 的含锰的化合物。

51. 根据权利要求 44-50 中任一项所述的用途，其中所述不溶性含锰的化合物是在给药后不与体内的周围物质或组织发生化学作用或仅有小于给药剂量的约 20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、0.02% 或 0.01% 与体内的周围物质或组织发生化学作用的含锰的化合物。

52. 根据权利要求 44-51 中任一项所述的用途，其中所述不溶性含锰的化合物的粒度 $\geq 1\mu\text{m}$ ，例如为 $1\mu\text{m}$ 至 1 mm。

53. 根据权利要求 44-52 中任一项所述的用途，其中所述不溶性含锰的化合物选自氧化锰、硫化锰、碳酸锰、硅酸锰、硼酸锰、铁氰酸锰、草酸锰、亚硒酸锰、碘酸锰、钨酸锰和磷酸锰以及它们的溶剂合物(例如水合物)中的一种或多种。

54. 根据权利要求 44-53 中任一项所述的用途，其中所述不溶性含锰的化合物是氧化锰或其溶剂合物(例如水合物)，其中所述氧化锰例如选自以下中的一种或多种：(1)仅由锰原子和氧原子构成的氧化锰，例如选自一氧化锰、二氧化锰、三氧化一锰、三氧化二锰、八氧化五锰、四氧化三锰、七氧化二锰、十二氧化七锰和十三氧化七锰中的一种或多种的氧化锰；(2)仅由锰原子、氢原子和氧原子构成的氧化锰，例如选自氢氧化氧锰和氢氧化锰中的一种或两种的氧化锰；和(3)由锰原子、氧原子、金属原子和任选的氢原子构成的氧化锰，例如盐型氧化锰。

55. 根据权利要求 44-54 中任一项所述的用途，其中所述盐型氧化锰选自钾型氧化锰、氢型氧化锰、铵型氧化锰、钠型氧化锰、钙型氧化锰、镁型氧化锰、铁型氧化锰、亚铁型氧化锰、锌型氧化锰、镧

型氧化锰、铋型氧化锰、锂型氧化锰和银型氧化锰中的一种或多种。

56. 根据权利要求 44-55 中任一项所述的用途，其中所述氧化锰是呈天然矿物的形式的氧化锰，其中所述呈天然矿物的形式的氧化锰例如选自锰钎矿、隐钾锰矿、软锰矿、六方锰矿、水钠锰矿、布塞尔矿、复水锰矿、斜方锰矿、钡硬锰矿、钡镁锰矿、水锰矿、锰榴石、六方水锰矿、水黑锰矿、锂硬锰矿、黑锌锰矿、黑锰矿、方铁锰矿、片水锰矿和方锰矿中的一种或多种。

57. 根据权利要求 44-56 中任一项所述的用途，其中所述氧化锰是呈多晶型物的形式的氧化锰，其中所述呈多晶型物形式的氧化锰例如选自 α 型晶型氧化锰、 β 型晶型氧化锰、 γ 型晶型氧化锰、 δ 型晶型氧化锰、 λ 型晶型氧化锰、 ε 型晶型氧化锰、R 型晶型氧化锰、无定形氧化锰、 α 型晶型氢氧化氧锰、 β 型晶型氢氧化氧锰和 γ 型晶型氢氧化氧锰中的一种或多种。

58. 根据权利要求 44-57 中任一项所述的用途，其中所述氧化锰是呈盐型多晶型物形式的氧化锰，其中所述呈盐型多晶型物形式的氧化锰例如选自盐型 α 型晶型氧化锰、盐型 β 型晶型氧化锰、盐型 γ 型晶型氧化锰、盐型 δ 型晶型氧化锰、盐型 λ 型晶型氧化锰、盐型 ε 型晶型氧化锰、盐型 R 型晶型氧化锰和盐型无定形氧化锰中的一种或多种，并且其中所述盐型 α 型晶型氧化锰例如选自钾型 α 型晶型氧化锰和氢型 α 型晶型氧化锰中的一种或两种，所述盐型 β 型晶型氧化锰例如选自钾型 β 型晶型氧化锰和氢型 β 型晶型氧化锰中的一种或两种，所述盐型 γ 型晶型氧化锰例如选自铵型 γ 型晶型氧化锰和氢型 γ 型晶型氧化锰中的一种或两种，所述盐型 δ 型晶型氧化锰例如选自钾型 δ 型晶型氧化锰、氢型 δ 型晶型氧化锰、钠型 δ 型晶型氧化锰、铵型 δ 型晶型氧化锰、钙型 δ 型晶型氧化锰、镁型 δ 型晶型氧化锰、铁型 δ 型晶型氧化锰、亚铁型 δ 型晶型氧化锰、锌型 δ 型晶型氧化锰、铜型 δ 型晶型氧化锰、铋型 δ 型晶型氧化锰、锂型 δ 型晶型氧化锰和银型 δ 型晶型氧化锰中的一种或多种，所述盐型 λ 型晶型氧化锰例如选自锂型 λ 型晶型氧化锰和氢型 λ 型晶型氧化锰的一种或两种，所述盐型 ε 型晶

型氧化锰例如选自钾型 ϵ 型晶型氧化锰和氢型 ϵ 型晶型氧化锰中的一种或两种，所述盐型R型晶型氧化锰例如是氢型R型晶型氧化锰，所述盐型无定形氧化锰例如选自钾型无定形氧化锰和氢型无定形氧化锰中的一种或两种。

5 59. 根据权利要求 44-58 中任一项所述的用途，其中所述不溶性含锰的化合物在模拟肠液(SIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 50 mg/g 至约 1000 mg/g。

60. 根据权利要求 44-59 中任一项所述的用途，其中所述不溶性含锰的化合物在模拟肠液(SIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 100
10 mg/g 至约 900 mg/g。

61. 根据权利要求 44-60 中任一项所述的用途，其中所述不溶性含锰的化合物在模拟肠液(SIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 200 mg/g 至约 800 mg/g。

62. 根据权利要求 44-61 中任一项所述的用途，其中所述不溶性
15 含锰的化合物在模拟空腹小肠液(FaSSIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 200 mg/g 至约 800 mg/g。

63. 根据权利要求 44-62 中任一项所述的用途，其中所述不溶性含锰的化合物在模拟进食小肠液(FeSSIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 200 mg/g 至约 800 mg/g。

20 64. 根据权利要求 44-63 中任一项所述的用途，其中所述药物为口服制剂。

65. 根据权利要求 44-64 中任一项所述的用途，其中所述口服制剂是固体口服制剂或液体口服制剂。

66. 根据权利要求 44-65 中任一项所述的用途，其中所述固体口服
25 制剂是散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、丸剂或锭剂。

67. 根据权利要求 44-66 中任一项所述的用途，其中所述药物不包含额外的治疗剂。

68. 根据权利要求 44-67 中任一项所述的用途，其中所述药物包含有效量的不溶性含锰的化合物。

69. 根据权利要求 44-68 中任一项所述的用途, 其中所述药物包含约 3mg 至约 3000mg、约 3mg 至约 1500mg、约 5mg 至约 500mg 或约 10mg 至约 200mg 的不溶性含锰的化合物。

70. 根据权利要求 44-69 中任一项所述的用途, 其中所述哺乳动物是人。

71. 根据权利要求 44-70 中任一项所述的用途, 其中所述消化道是肠道。

72. 一种用于预防和/或治疗哺乳动物个体的血液和/或消化道中尿酸水平升高或与血液和/或消化道中尿酸水平升高相关的疾病或病症的药物组合物, 其中所述药物组合物包含不溶性含锰的化合物以及药

73. 根据权利要求 71 所述的药物组合物, 其中所述不溶性含锰的化合物是指在约 37°C 和约 1 个大气压下测得的在 1 mL 水中达到饱和状态时所溶解的质量小于约 100 μg 、75 μg 、50 μg 、40 μg 、30 μg 、25 μg 、20 μg 、15 μg 、10 μg 、5 μg 、1 μg 、750ng、500ng、400ng、300ng、250ng、200ng、150ng、100ng、75ng、50ng、40ng、30ng、25ng、20ng、15ng、10ng、5ng 或 1ng 的含锰的化合物。

74. 根据权利要求 72 或 73 所述的药物组合物, 其中所述不溶性含锰的化合物是指在约 37°C 和约 1 个大气压下测得的在 1 mL 模拟肠液(SIF)中达到饱和状态时所溶解的质量小于约 100 μg 、75 μg 、50 μg 、40 μg 、30 μg 、25 μg 、20 μg 、15 μg 、10 μg 、5 μg 、1 μg 、750ng、500ng、400ng、300ng、250ng、200ng、150ng、100ng、75ng、50ng、40ng、30ng、25ng、20ng、15ng、10ng、5ng 或 1ng 的含锰的化合物。

75. 根据权利要求 72-74 中任一项所述的药物组合物, 其中所述不溶性含锰的化合物是指在约 37°C 和约 1 个大气压下测得的在 1 mL 模拟空腹小肠液(FaSSIF)中达到饱和状态时所溶解的质量小于约 100 μg 、75 μg 、50 μg 、40 μg 、30 μg 、25 μg 、20 μg 、15 μg 、10 μg 、5 μg 、1 μg 、750ng、500ng、400ng、300ng、250ng、200ng、150ng、100ng、75ng、50ng、40ng、30ng、25ng、20ng、15ng、10ng、5ng 或 1ng 的含锰的化

合物。

76. 根据权利要求 72-75 中任一项所述的药物组合物，其中所述不溶性含锰的化合物是指在约 37°C 和约 1 个大气压下测得的在 1 mL 模拟进食小肠液(FeSSIF)中达到饱和状态时所溶解的质量小于约 100
5 μg 、75 μg 、50 μg 、40 μg 、30 μg 、25 μg 、20 μg 、15 μg 、10 μg 、5 μg 、1 μg 、750ng、500ng、400ng、300ng、250ng、200ng、150ng、100ng、75ng、50ng、40ng、30ng、25ng、20ng、15ng、10ng、5ng 或 1ng 的含锰的化合物。

77. 根据权利要求 72-76 中任一项所述的药物组合物，其中所述
10 不溶性含锰的化合物是通过在胃肠道中吸收进入血液循环的量小于给药剂量的约 20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、0.02% 或 0.01% 的含锰的化合物。

78. 根据权利要求 72-77 中任一项所述的药物组合物，其中所述不溶性含锰的化合物是在给药后不与体内的周围物质或组织发生化学
15 作用或仅有小于给药剂量的约 20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、0.02% 或 0.01% 与体内的周围物质或组织发生化学作用的含锰的化合物。

79. 根据权利要求 72-78 中任一项所述的药物组合物，其中所述不溶性含锰的化合物的粒度 $\geq 1\mu\text{m}$ ，例如为 $1\mu\text{m}$ 至 1 mm。

80. 根据权利要求 72-79 中任一项所述的药物组合物，其中所述
20 不溶性含锰的化合物选自氧化锰、硫化锰、碳酸锰、硅酸锰、硼酸锰、铁氰酸锰、草酸锰、亚硒酸锰、碘酸锰、钨酸锰和磷酸锰以及它们的溶剂合物(例如水合物)中的一种或多种。

81. 根据权利要求 72-80 中任一项所述的药物组合物，其中所述
25 不溶性含锰的化合物是氧化锰或其溶剂合物(例如水合物)，其中所述氧化锰例如选自以下中的一种或多种：(1)仅由锰原子和氧原子构成的氧化锰，例如选自一氧化锰、二氧化锰、三氧化一锰、三氧化二锰、八氧化五锰、四氧化三锰、七氧化二锰、十二氧化七锰和十三氧化七锰中的一种或多种的氧化锰；(2)仅由锰原子、氢原子和氧原子构成的氧

化锰,例如选自氢氧化氧锰和氢氧化锰中的一种或两种的氧化锰;和(3)由锰原子、氧原子、金属原子和任选的氢原子构成的氧化锰,例如盐型氧化锰。

82. 根据权利要求 72-81 中任一项所述的药物组合物,其中所述
5 盐型氧化锰选自钾型氧化锰、氢型氧化锰、铵型氧化锰、钠型氧化锰、钙型氧化锰、镁型氧化锰、铁型氧化锰、亚铁型氧化锰、锌型氧化锰、铜型氧化锰、铋型氧化锰、锂型氧化锰和银型氧化锰中的一种或多种。

83. 根据权利要求 72-82 中任一项所述的药物组合物,其中所述
10 氧化锰是呈天然矿物的形式的氧化锰,其中所述呈天然矿物的形式的氧化锰例如选自锰钡矿、隐钾锰矿、软锰矿、六方锰矿、水钠锰矿、布塞尔矿、复水锰矿、斜方锰矿、钡硬锰矿、钡镁锰矿、水锰矿、锰榴石、六方水锰矿、水黑锰矿、锂硬锰矿、黑锌锰矿、黑锰矿、方铁锰矿、片水锰矿和方锰矿中的一种或多种。

84. 根据权利要求 72-83 中任一项所述的药物组合物,其中所述
15 氧化锰是呈多晶型物的形式的氧化锰,其中所述呈多晶型物形式的氧化锰例如选自 α 型晶型氧化锰、 β 型晶型氧化锰、 γ 型晶型氧化锰、 δ 型晶型氧化锰、 λ 型晶型氧化锰、 ϵ 型晶型氧化锰、R 型晶型氧化锰、无定形氧化锰、 α 型晶型氢氧化氧锰、 β 型晶型氢氧化氧锰和 γ 型晶型氢氧化氧锰中的一种或多种。

85. 根据权利要求 72-84 中任一项所述的药物组合物,其中所述
20 氧化锰是呈盐型多晶型物形式的氧化锰,其中所述呈盐型多晶型物形式的氧化锰例如选自盐型 α 型晶型氧化锰、盐型 β 型晶型氧化锰、盐型 γ 型晶型氧化锰、盐型 δ 型晶型氧化锰、盐型 λ 型晶型氧化锰、盐型 ϵ 型晶型氧化锰、盐型 R 型晶型氧化锰和盐型无定形氧化锰中的一种或
25 多种,并且其中所述盐型 α 型晶型氧化锰例如选自钾型 α 型晶型氧化锰和氢型 α 型晶型氧化锰中的一种或两种,所述盐型 β 型晶型氧化锰例如选自钾型 β 型晶型氧化锰和氢型 β 型晶型氧化锰中的一种或两种,所述盐型 γ 型晶型氧化锰例如选自铵型 γ 型晶型氧化锰和氢型 γ 型晶型氧化锰中的一种或两种,所述盐型 δ 型晶型氧化锰例如选自钾型 δ 型

晶型氧化锰、氢型 δ 型晶型氧化锰、钠型 δ 型晶型氧化锰、铵型 δ 型晶型氧化锰、钙型 δ 型晶型氧化锰、镁型 δ 型晶型氧化锰、铁型 δ 型晶型氧化锰、亚铁型 δ 型晶型氧化锰、锌型 δ 型晶型氧化锰、铜型 δ 型晶型氧化锰、铋型 δ 型晶型氧化锰、锂型 δ 型晶型氧化锰和银型 δ 型晶型氧化锰中的一种或多种，所述盐型 λ 型晶型氧化锰例如选自锂型 λ 型晶型氧化锰和氢型 λ 型晶型氧化锰的一种或两种，所述盐型 ε 型晶型氧化锰例如选自钾型 ε 型晶型氧化锰和氢型 ε 型晶型氧化锰中的一种或两种，所述盐型 R 型晶型氧化锰例如是氢型 R 型晶型氧化锰，所述盐型无定形氧化锰例如选自钾型无定形氧化锰和氢型无定形氧化锰中的一种或两种。

86. 根据权利要求 72-85 中任一项所述的药物组合物，其中所述不溶性含锰的化合物在模拟肠液(SIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 50 mg/g 至约 1000 mg/g。

87. 根据权利要求 72-86 中任一项所述的药物组合物，其中所述不溶性含锰的化合物在模拟肠液(SIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 100 mg/g 至约 900 mg/g。

88. 根据权利要求 72-87 中任一项所述的药物组合物，其中所述不溶性含锰的化合物在模拟肠液(SIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 200 mg/g 至约 800 mg/g。

89. 根据权利要求 72-88 中任一项所述的药物组合物，其中所述不溶性含锰的化合物在模拟空腹小肠液(FaSSIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 200 mg/g 至约 800 mg/g。

90. 根据权利要求 72-89 中任一项所述的药物组合物，其中所述不溶性含锰的化合物在模拟进食小肠液(FeSSIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 200 mg/g 至约 800 mg/g。

91. 根据权利要求 72-90 中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物为口服制剂。

92. 根据权利要求 72-91 中任一项所述的药物组合物，其中所述口服制剂是固体口服制剂或液体口服制剂。

93. 根据权利要求 72-92 中任一项所述的药物组合物, 其中所述固体口服制剂是散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、丸剂或锭剂。

94. 根据权利要求 72-93 中任一项所述的药物组合物, 其中所述药物组合物不包含额外的治疗剂。

5 95. 根据权利要求 72-94 中任一项所述的药物组合物, 其中所述药物组合物包含有效量的不溶性含锰的化合物。

96. 根据权利要求 72-95 中任一项所述的药物组合物, 其中所述药物组合物包含约 3mg 至约 3000mg、约 3mg 至约 1500mg、约 5mg 至约 500mg 或约 10mg 至约 200mg 的不溶性含锰的化合物。

10 97. 根据权利要求 72-96 中任一项所述的药物组合物, 其中所述哺乳动物是人。

98. 根据权利要求 72-97 中任一项所述的药物组合物, 其中所述消化道是肠道。

99. 根据权利要求 72-98 中任一项所述的药物组合物, 其中所述
15 与血液和/或消化道中尿酸水平升高相关的疾病或病症选自下组中的至少一种: 痛风、痛风并发症、高尿酸血症、未达到通常确诊为高尿酸血症的水平的较高尿酸水平、心血管疾病、糖尿病、糖尿病相关的病况、胰岛素抗性、代谢综合征、甲状腺功能减退、甲状旁腺功能亢进、肥胖症、炎症、肌肉痉挛、局部肿胀、关节疼痛、恶性肿瘤、肿瘤溶
20 解综合征、真性红细胞增多症、认知障碍、牛皮癣、结节病、非酒精性脂肪性肝病、脑卒中、溶血性贫血、先天性代谢遗传错误、中毒、子痫以及血液、骨髓或实体器官的移植。

100. 根据权利要求 72-99 中任一项所述的药物组合物, 其中所述痛风是急性痛风、慢性痛风或难治性痛风。

25 101. 根据权利要求 72-100 中任一项所述的药物组合物, 其中所述痛风并发症是痛风性关节炎、痛风性尿路结石和痛风性肾病中的至少一种。

102. 根据权利要求 72-101 中任一项所述的药物组合物, 其中所述痛风性肾病是肾炎、肾盂肾炎、肾盂积水、尿酸性肾石病、肾功能障

碍、肾衰竭和尿毒症中的至少一种。

103.根据权利要求 72-102 中任一项所述的药物组合物，其中所述心血管疾病是高血压、冠心病、心力衰竭、先天性心脏病、深静脉血栓、肺栓塞、主动脉瘤、主动脉夹层、高脂血症、心肌梗塞和动脉粥样硬化中的至少一种。

104.根据权利要求 72-103 中任一项所述的药物组合物，其中所述高尿酸血症是原发性高尿酸血症或继发性高尿酸血症。

105.根据权利要求 72-104 中任一项所述的药物组合物，其中所述继发性高尿酸血症是与药物有关的高尿酸血症和与其它医学状况有关的高尿酸血症中的至少一种。

106.根据权利要求 72-105 中任一项所述的药物组合物，其中所述糖尿病相关的病况是糖尿病肾病、糖尿病周围神经病变、糖尿病视网膜病变、糖尿病大血管病变、糖尿病微血管病变、糖尿病足和糖尿病酮症酸中毒中的至少一种。

107.根据权利要求 72-106 中任一项所述的药物组合物，其中所述恶性肿瘤是血液学恶性肿瘤。

108.根据权利要求 72-107 中任一项所述的药物组合物，其中所述血液学恶性肿瘤是白血病和多发性骨髓瘤中的至少一种。

109.根据权利要求 72-108 中任一项所述的药物组合物，其中所述非酒精性脂肪性肝病是非酒精性脂肪性肝炎。

110.根据权利要求 72-109 中任一项所述的药物组合物，其中所述中毒是氯仿中毒、四氯化碳中毒和铅中毒中的至少一种。

111.根据权利要求 72-110 中任一项所述的药物组合物，其中所述先天性代谢遗传错误是 Lesch-Nyhan 综合征。

112.根据权利要求 72-111 中任一项所述的药物组合物，其中在向所述个体施用所述药物组合物之前，所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于 240 μ mol/L、260 μ mol/L、280 μ mol/L、300 μ mol/L、320 μ mol/L、340 μ mol/L、360 μ mol/L、380 μ mol/L、400 μ mol/L 或 420 μ mol/L 至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、

45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

113.根据权利要求 72-112 中任一项所述的药物组合物，其中施用所述药物组合物之后所述个体的血液和/或血清尿酸水平与施用所述药物组合物之前相比降低了至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

114.根据权利要求 72-113 中任一项所述的药物组合物，其中施用所述药物组合物之后所述个体的血液和/或血清尿酸水平处于 80 μ mol/L 至 460 μ mol/L 之间、100 μ mol/L 至 450 μ mol/L 之间、150 μ mol/L 至 440 μ mol/L 之间、200 μ mol/L 至 430 μ mol/L 之间、210 μ mol/L 至 420 μ mol/L 之间、80 μ mol/L 至 380 μ mol/L 之间、100 μ mol/L 至 370 μ mol/L 之间或 150 μ mol/L 至 360 μ mol/L 之间。

115.药盒，其包含：

- (i) 根据权利要求 72-114 中任一项所述的药物组合物；和
(ii) 药品说明书和/或药品标签。

116.一种用于预防和/或治疗哺乳动物个体的血液和/或消化道中尿酸水平升高或与血液和/或消化道中尿酸水平升高相关的疾病或病症的方法，其包括向有此需要的个体施用有效量的不溶性含锰的化合物。

117.一种用于预防和/或治疗哺乳动物个体的血液中尿酸水平升高或与血液中尿酸水平升高相关的疾病或病症的方法，其包括在延长的时段中向有此需要的个体施用有效量的不溶性含锰的化合物。

118.一种用于在哺乳动物个体中维持血液中尿酸水平的方法，其包括在延长的时段中向有此需要的个体施用有效量的不溶性含锰的化合物。

119.根据权利要求 116-118 中任一项所述的方法，其中所述方法将所述个体的血液和/或血清尿酸水平维持在 80 μ mol/L 至 460 μ mol/L 之间、100 μ mol/L 至 450 μ mol/L 之间、150 μ mol/L 至 440 μ mol/L 之间、200 μ mol/L 至 430 μ mol/L 之间、210 μ mol/L 至 420 μ mol/L 之间、80 μ mol/L

至 380 $\mu\text{mol/L}$ 之间、100 $\mu\text{mol/L}$ 至 370 $\mu\text{mol/L}$ 之间或 150 $\mu\text{mol/L}$ 至 360 $\mu\text{mol/L}$ 之间。

120.根据权利要求 116-119 中任一项所述的方法, 其中所述不溶性含锰的化合物是指在约 37°C和约 1 个大气压下测得的在 1 mL 水中
5 达到饱和状态时所溶解的质量小于约 100 μg 、75 μg 、50 μg 、40 μg 、30 μg 、25 μg 、20 μg 、15 μg 、10 μg 、5 μg 、1 μg 、750ng、500ng、400ng、300ng、250ng、200ng、150ng、100ng、75ng、50ng、40ng、30ng、25ng、20ng、15ng、10ng、5ng 或 1ng 的含锰的化合物。

121.根据权利要求 116-120 中任一项所述的方法, 其中所述不溶
10 性含锰的化合物是指在约 37°C和约 1 个大气压下测得的在 1 mL 模拟肠液(SIF)中达到饱和状态时所溶解的质量小于约 100 μg 、75 μg 、50 μg 、40 μg 、30 μg 、25 μg 、20 μg 、15 μg 、10 μg 、5 μg 、1 μg 、750ng、500ng、400ng、300ng、250ng、200ng、150ng、100ng、75ng、50ng、40ng、30ng、25ng、20ng、15ng、10ng、5ng 或 1ng 的含锰的化合物。

122.根据权利要求 116-121 中任一项所述的方法, 其中所述不溶
15 性含锰的化合物是指在约 37°C和约 1 个大气压下测得的在 1 mL 模拟空腹小肠液(FaSSIF)中达到饱和状态时所溶解的质量小于约 100 μg 、75 μg 、50 μg 、40 μg 、30 μg 、25 μg 、20 μg 、15 μg 、10 μg 、5 μg 、1 μg 、750ng、500ng、400ng、300ng、250ng、200ng、150ng、100ng、75ng、50ng、
20 40ng、30ng、25ng、20ng、15ng、10ng、5ng 或 1ng 的含锰的化合物。

123.根据权利要求 116-122 中任一项所述的方法, 其中所述不溶
性含锰的化合物是指在约 37°C和约 1 个大气压下测得的在 1 mL 模拟进食小肠液(FeSSIF)中达到饱和状态时所溶解的质量小于约 100 μg 、
75 μg 、50 μg 、40 μg 、30 μg 、25 μg 、20 μg 、15 μg 、10 μg 、5 μg 、1 μg 、750ng、
25 500ng、400ng、300ng、250ng、200ng、150ng、100ng、75ng、50ng、40ng、30ng、25ng、20ng、15ng、10ng、5ng 或 1ng 的含锰的化合物。

124.根据权利要求 116-123 中任一项所述的方法, 其中所述不溶性含锰的化合物是通过在胃肠道中吸收进入血液循环的量小于给药剂量的约 20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、

0.02%或 0.01%的含锰的化合物。

125.根据权利要求 116-124 中任一项所述的方法，其中所述不溶性含锰的化合物是在给药后不与体内的周围物质或组织发生化学作用或仅有小于给药剂量的约 20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%、
5 0.5%、0.1%、0.05%、0.02%或 0.01%与体内的周围物质或组织发生化学作用的含锰的化合物。

126.根据权利要求 116-125 中任一项所述的方法，其中所述不溶性含锰的化合物的粒度 $\geq 1\mu\text{m}$ ，例如为 $1\mu\text{m}$ 至 1 mm。

127.根据权利要求 116-126 中任一项所述的方法，其中所述不溶性含锰的化合物选自氧化锰、硫化锰、碳酸锰、硅酸锰、硼酸锰、铁
10 氰酸锰、草酸锰、亚硒酸锰、碘酸锰、钨酸锰和磷酸锰以及它们的溶剂合物(例如水合物)中的一种或多种。

128.根据权利要求 116-127 中任一项所述的方法，其中所述不溶性含锰的化合物是氧化锰或其溶剂合物(例如水合物)，其中所述氧化锰
15 例如选自以下中的一种或多种：(1)仅由锰原子和氧原子构成的氧化锰，例如选自一氧化锰、二氧化锰、三氧化一锰、三氧化二锰、八氧化五锰、四氧化三锰、七氧化二锰、十二氧化七锰和十三氧化七锰中的一种或多种的氧化锰；(2)仅由锰原子、氢原子和氧原子构成的氧化锰，
例如选自氢氧化氧锰和氢氧化锰中的一种或两种的氧化锰；和(3)由锰
20 原子、氧原子、金属原子和任选的氢原子构成的氧化锰，例如盐型氧化锰。

129.根据权利要求 116-128 中任一项所述的方法，其中所述盐型氧化锰选自钾型氧化锰、氢型氧化锰、铵型氧化锰、钠型氧化锰、钙
型氧化锰、镁型氧化锰、铁型氧化锰、亚铁型氧化锰、锌型氧化锰、
25 镧型氧化锰、铈型氧化锰、锂型氧化锰和银型氧化锰中的一种或多种。

130.根据权利要求 116-129 中任一项所述的方法，其中所述氧化锰是呈天然矿物的形式的氧化锰，其中所述呈天然矿物的形式的氧化锰例如选自锰钒矿、隐钾锰矿、软锰矿、六方锰矿、水钠锰矿、布塞尔矿、复水锰矿、斜方锰矿、钡硬锰矿、钡镁锰矿、水锰矿、锰榴石、

六方水锰矿、水黑锰矿、锂硬锰矿、黑锌锰矿、黑锰矿、方铁锰矿、片水锰矿和方锰矿中的一种或多种。

131.根据权利要求 116-130 中任一项所述的方法，其中所述氧化锰是呈多晶型物的形式的氧化锰，其中所述呈多晶型物形式的氧化锰例如选自 α 型晶型氧化锰、 β 型晶型氧化锰、 γ 型晶型氧化锰、 δ 型晶型氧化锰、 λ 型晶型氧化锰、 ϵ 型晶型氧化锰、R 型晶型氧化锰、无定形氧化锰、 α 型晶型氢氧化氧锰、 β 型晶型氢氧化氧锰和 γ 型晶型氢氧化氧锰中的一种或多种。

132.根据权利要求 116-131 中任一项所述的方法，其中所述氧化锰是呈盐型多晶型物形式的氧化锰，其中所述呈盐型多晶型物形式的氧化锰例如选自盐型 α 型晶型氧化锰、盐型 β 型晶型氧化锰、盐型 γ 型晶型氧化锰、盐型 δ 型晶型氧化锰、盐型 λ 型晶型氧化锰、盐型 ϵ 型晶型氧化锰、盐型 R 型晶型氧化锰和盐型无定形氧化锰中的一种或多种，并且其中所述盐型 α 型晶型氧化锰例如选自钾型 α 型晶型氧化锰和氢型 α 型晶型氧化锰中的一种或两种，所述盐型 β 型晶型氧化锰例如选自钾型 β 型晶型氧化锰和氢型 β 型晶型氧化锰中的一种或两种，所述盐型 γ 型晶型氧化锰例如选自铵型 γ 型晶型氧化锰和氢型 γ 型晶型氧化锰中的一种或两种，所述盐型 δ 型晶型氧化锰例如选自钾型 δ 型晶型氧化锰、氢型 δ 型晶型氧化锰、钠型 δ 型晶型氧化锰、铵型 δ 型晶型氧化锰、钙型 δ 型晶型氧化锰、镁型 δ 型晶型氧化锰、铁型 δ 型晶型氧化锰、亚铁型 δ 型晶型氧化锰、锌型 δ 型晶型氧化锰、镧型 δ 型晶型氧化锰、铋型 δ 型晶型氧化锰、锂型 δ 型晶型氧化锰和银型 δ 型晶型氧化锰中的一种或多种，所述盐型 λ 型晶型氧化锰例如选自锂型 λ 型晶型氧化锰和氢型 λ 型晶型氧化锰的一种或两种，所述盐型 ϵ 型晶型氧化锰例如选自钾型 ϵ 型晶型氧化锰和氢型 ϵ 型晶型氧化锰中的一种或两种，所述盐型 R 型晶型氧化锰例如是氢型 R 型晶型氧化锰，所述盐型无定形氧化锰例如选自钾型无定形氧化锰和氢型无定形氧化锰中的一种或两种。

133.根据权利要求 116-132 中任一项所述的方法，其中所述不溶

性含锰的化合物在模拟肠液(SIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 50 mg/g 至约 1000 mg/g。

134.根据权利要求 116-133 中任一项所述的方法，其中所述不溶性含锰的化合物在模拟肠液(SIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 100 mg/g 至约 900 mg/g。

135.根据权利要求 116-134 中任一项所述的方法，其中所述不溶性含锰的化合物在模拟肠液(SIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 200 mg/g 至约 800 mg/g。

136.根据权利要求 116-135 中任一项所述的方法，其中所述不溶性含锰的化合物在模拟空腹小肠液(FaSSIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 200 mg/g 至约 800 mg/g。

137.根据权利要求 116-136 中任一项所述的方法，其中所述不溶性含锰的化合物在模拟进食小肠液(FeSSIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 200 mg/g 至约 800 mg/g。

138.根据权利要求 116-137 中任一项所述的方法，其中所述有效量是约 3mg 至约 3000mg 的氧化锰/日。

139.根据权利要求 116-138 中任一项所述的方法，其中所述有效量是约 3mg 至约 1500mg 的氧化锰/日。

140.根据权利要求 116-139 中任一项所述的方法，其中所述有效量是约 5mg 至约 500mg 的氧化锰/日。

141.根据权利要求 116-140 中任一项所述的方法，其中所述有效量是约 10mg 至约 200mg 的氧化锰/日。

142.根据权利要求 116-141 中任一项所述的方法，其中所述不溶性含锰的化合物经口服施用。

143.根据权利要求 116-142 中任一项所述的方法，其中所述不溶性含锰的化合物被配制为口服制剂。

144.根据权利要求 116-143 中任一项所述的方法，其中所述口服制剂是固体口服制剂或液体口服制剂。

145.根据权利要求 116-144 中任一项所述的方法，其中所述固体

口服制剂是散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、丸剂或锭剂。

146.根据权利要求 116-145 中任一项所述的方法，其中所述口服制剂包含有效量的不溶性含锰的化合物。

147.根据权利要求 116-146 中任一项所述的方法，其中所述口服
5 制剂包含约 3mg 至约 3000mg、约 3mg 至约 1500mg、约 5mg 至约 500mg 或约 10mg 至约 200mg 的不溶性含锰的化合物。

148.根据权利要求 116-147 中任一项所述的方法，其中每日向所述个体施用所述不溶性含锰的化合物一次、两次或更多次。

149.根据权利要求 116-148 中任一项所述的方法，其中所述施用
10 持续 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、1 周、2 周、3 周、1 个月、2 个月、3 个月、4 个月、5 个月、6 个月、8 个月、10 个月、1 年、1.5 年、2 年、2.5 年、3 年、4 年、5 年、10 年或更长时间。

150.根据权利要求 116-149 中任一项所述的方法，其中所述延长的时段是 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、1 周、2 周、3 周、1 个
15 月、2 个月、3 个月、4 个月、5 个月、6 个月、8 个月、10 个月、1 年、1.5 年、2 年、2.5 年、3 年、4 年、5 年、10 年或更长时间。

151.根据权利要求 116-150 中任一项所述的方法，其中所述不溶性含锰的化合物和食物同时服用或间隔小于 1min、2min、3min、4min、5min、10min、15min、20min、25min 或 30min 服用。

20 152.根据权利要求 116-151 中任一项所述的方法，其中所述不溶性含锰的化合物在进食后 30min、40min、50min、1h、1.5h、2h 或更长时间服用。

153.根据权利要求 116-152 中任一项所述的方法，其中所述哺乳动物是人。

25 154.根据权利要求 116-153 中任一项所述的方法，其中所述消化道是肠道。

155.根据权利要求 116-154 中任一项所述的方法，其中所述与血液和/或消化道中尿酸水平升高相关的疾病或病症选自下组中的至少一种：痛风、痛风并发症、高尿酸血症、未达到通常确诊为高尿酸血症

的水平、较高尿酸水平、心血管疾病、糖尿病、糖尿病相关的病况、胰岛素抗性、代谢综合征、甲状腺功能减退、甲状旁腺功能亢进、肥胖症、炎症、肌肉痉挛、局部肿胀、关节疼痛、恶性肿瘤、肿瘤溶解综合征、真性红细胞增多症、认知障碍、牛皮癣、结节病、非酒精性脂肪性肝病、脑卒中、溶血性贫血、先天性代谢遗传错误、中毒、子痫以及血液、骨髓或实体器官的移植。

156.根据权利要求 116-155 中任一项所述的方法，其中所述痛风是急性痛风、慢性痛风或难治性痛风。

157.根据权利要求 116-156 中任一项所述的方法，其中所述痛风并发症是痛风性关节炎、痛风性尿路结石和痛风性肾病中的至少一种。

158.根据权利要求 116-157 中任一项所述的方法，其中所述痛风性肾病是肾炎、肾盂肾炎、肾盂积水、尿酸性肾石病、肾功能障碍、肾衰竭和尿毒症中的至少一种。

159.根据权利要求 116-158 中任一项所述的方法，其中所述心血管疾病是高血压、冠心病、心力衰竭、先天性心脏病、深静脉血栓、肺栓塞、主动脉瘤、主动脉夹层、高脂血症、心肌梗塞和动脉粥样硬化中的至少一种。

160.根据权利要求 116-159 中任一项所述的方法，其中所述高尿酸血症是原发性高尿酸血症或继发性高尿酸血症。

161.根据权利要求 116-160 中任一项所述的方法，其中所述继发性高尿酸血症是与药物有关的高尿酸血症和与其它医学状况有关的高尿酸血症中的至少一种。

162.根据权利要求 116-161 中任一项所述的方法，其中所述糖尿病相关的病况是糖尿病肾病、糖尿病周围神经病变、糖尿病视网膜病变、糖尿病大血管病变、糖尿病微血管病变、糖尿病足和糖尿病酮症酸中毒中的至少一种。

163.根据权利要求 116-162 中任一项所述的方法，其中所述恶性肿瘤是血液学恶性肿瘤。

164.根据权利要求 116-163 中任一项所述的方法，其中所述血液

学恶性肿瘤是白血病和多发性骨髓瘤中的至少一种。

165.根据权利要求 116-164 中任一项所述的方法, 其中所述非酒精性脂肪性肝病是非酒精性脂肪性肝炎。

166.根据权利要求 116-165 中任一项所述的方法, 其中所述中毒
5 是氯仿中毒、四氯化碳中毒和铅中毒中的至少一种。

167.根据权利要求 116-166 中任一项所述的方法, 其中所述先天性代谢遗传错误是 Lesch—Nyhan 综合征。

168.根据权利要求 116-167 中任一项所述的方法, 其中在向所述
10 个体施用所述不溶性含锰的化合物之前, 所述个体的血液和/或血清尿酸水平高于 240 μ mol/L、260 μ mol/L、280 μ mol/L、300 μ mol/L、320 μ mol/L、340 μ mol/L、360 μ mol/L、380 μ mol/L、400 μ mol/L 或 420 μ mol/L 至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 或 100%。

15 169.根据权利要求 116-168 中任一项所述的方法, 其中施用所述不溶性含锰的化合物之后所述个体的血液和/或血清尿酸水平与施用所述不溶性含锰的化合物之前相比降低了至少约 1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。

20 170.根据权利要求 116-169 中任一项所述的方法, 其中施用所述不溶性含锰的化合物之后所述个体的血液和/或血清尿酸水平处于 80 μ mol/L 至 460 μ mol/L 之间、100 μ mol/L 至 450 μ mol/L 之间、150 μ mol/L 至 440 μ mol/L 之间、200 μ mol/L 至 430 μ mol/L 之间、210 μ mol/L 至 420 μ mol/L 之间、80 μ mol/L 至 380 μ mol/L 之间、100 μ mol/L 至 370 μ mol/L
25 之间或 150 μ mol/L 至 360 μ mol/L 之间。

171.一种包含氧化锰的药物组合物, 其中所述氧化锰的量足以使得血液和/或血清尿酸水平高于 360 μ mol/L 或 420 μ mol/L 至少约 10%的哺乳动物个体中的血液和/或血清尿酸水平在施用所述药物组合物之后 24 小时内降低至少约 5%。

172.根据权利要求 171 所述的药物组合物，其中所述氧化锰的粒度 $\geq 1\mu\text{m}$ ，例如为 $1\mu\text{m}$ 至 1mm 。

173.根据权利要求 171 或 172 所述的药物组合物，其中所述氧化锰选自以下中的一种或多种：(1)仅由锰原子和氧原子构成的氧化锰，
5 例如选自一氧化锰、二氧化锰、三氧化一锰、三氧化二锰、八氧化五锰、四氧化三锰、七氧化二锰、十二氧化七锰和十三氧化七锰中的一种或多种的氧化锰；(2)仅由锰原子、氢原子和氧原子构成的氧化锰，例如选自氢氧化氧锰和氢氧化锰中的一种或两种的氧化锰；和(3)由锰原子、氧原子、金属原子和任选的氢原子构成的氧化锰，例如盐型氧化
10 锰。

174.根据权利要求 171-173 中任一项所述的药物组合物，其中所述盐型氧化锰选自钾型氧化锰、氢型氧化锰、铵型氧化锰、钠型氧化锰、钙型氧化锰、镁型氧化锰、铁型氧化锰、亚铁型氧化锰、锌型氧化锰、铜型氧化锰、铋型氧化锰、锂型氧化锰和银型氧化锰中的一种
15 或多种。

175.根据权利要求 171-174 中任一项所述的药物组合物，其中所述氧化锰是呈天然矿物的形式的氧化锰，其中所述呈天然矿物的形式的氧化锰例如选自锰钒矿、隐钾锰矿、软锰矿、六方锰矿、水钠锰矿、布塞尔矿、复水锰矿、斜方锰矿、钡硬锰矿、钡镁锰矿、水锰矿、锰
20 楣石、六方水锰矿、水黑锰矿、锂硬锰矿、黑锌锰矿、黑锰矿、方铁锰矿、片水锰矿和方锰矿中的一种或多种。

176.根据权利要求 171-175 中任一项所述的药物组合物，其中所述氧化锰是呈多晶型物的形式的氧化锰，其中所述呈多晶型物形式的氧化锰例如选自 α 型晶型氧化锰、 β 型晶型氧化锰、 γ 型晶型氧化锰、
25 δ 型晶型氧化锰、 λ 型晶型氧化锰、 ε 型晶型氧化锰、R型晶型氧化锰、无定形氧化锰、 α 型晶型氢氧化氧锰、 β 型晶型氢氧化氧锰和 γ 型晶型氢氧化氧锰中的一种或多种。

177.根据权利要求 171-176 中任一项所述的药物组合物，其中所述氧化锰是呈盐型多晶型物形式的氧化锰，其中所述呈盐型多晶型物

形式的氧化锰例如选自盐型 α 型晶型氧化锰、盐型 β 型晶型氧化锰、盐型 γ 型晶型氧化锰、盐型 δ 型晶型氧化锰、盐型 λ 型晶型氧化锰、盐型 ε 型晶型氧化锰、盐型 R 型晶型氧化锰和盐型无定形氧化锰中的一种或多种，并且其中所述盐型 α 型晶型氧化锰例如选自钾型 α 型晶型氧化锰和氢型 α 型晶型氧化锰中的一种或两种，所述盐型 β 型晶型氧化锰例如选自钾型 β 型晶型氧化锰和氢型 β 型晶型氧化锰中的一种或两种，所述盐型 γ 型晶型氧化锰例如选自铵型 γ 型晶型氧化锰和氢型 γ 型晶型氧化锰中的一种或两种，所述盐型 δ 型晶型氧化锰例如选自钾型 δ 型晶型氧化锰、氢型 δ 型晶型氧化锰、钠型 δ 型晶型氧化锰、铵型 δ 型晶型氧化锰、钙型 δ 型晶型氧化锰、镁型 δ 型晶型氧化锰、铁型 δ 型晶型氧化锰、亚铁型 δ 型晶型氧化锰、锌型 δ 型晶型氧化锰、铜型 δ 型晶型氧化锰、铋型 δ 型晶型氧化锰、锂型 δ 型晶型氧化锰和银型 δ 型晶型氧化锰中的一种或多种，所述盐型 λ 型晶型氧化锰例如选自锂型 λ 型晶型氧化锰和氢型 λ 型晶型氧化锰的一种或两种，所述盐型 ε 型晶型氧化锰例如选自钾型 ε 型晶型氧化锰和氢型 ε 型晶型氧化锰中的一种或两种，所述盐型 R 型晶型氧化锰例如是氢型 R 型晶型氧化锰，所述盐型无定形氧化锰例如选自钾型无定形氧化锰和氢型无定形氧化锰中的一种或两种。

178. 根据权利要求 171-177 中任一项所述的药物组合物，其中所述氧化锰在模拟肠液(SIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 50 mg/g 至约 1000 mg/g。

179. 根据权利要求 171-178 中任一项所述的药物组合物，其中所述氧化锰在模拟肠液(SIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 100 mg/g 至约 900 mg/g。

180. 根据权利要求 171-179 中任一项所述的药物组合物，其中所述氧化锰在模拟肠液(SIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 200 mg/g 至约 800 mg/g。

181. 根据权利要求 171-180 中任一项所述的药物组合物，其中所述氧化锰在模拟空腹小肠液(FaSSIF)测定中测得的尿酸清除容量为约

200 mg/g 至约 800 mg/g。

182.根据权利要求 171-181 中任一项所述的药物组合物，其中所述氧化锰在模拟进食小肠液(FeSSIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 200 mg/g 至约 800 mg/g。

5 183.根据权利要求 171-182 中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物为口服制剂。

184.根据权利要求 171-183 中任一项所述的药物组合物，其中所述口服制剂是固体口服制剂或液体口服制剂。

10 185.根据权利要求 171-184 中任一项所述的药物组合物，其中所述固体口服制剂是散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、丸剂或锭剂。

186.根据权利要求 171-185 中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物不包含额外的治疗剂。

187.根据权利要求 171-186 中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含有效量的氧化锰。

15 188.根据权利要求 171-187 中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含约 3mg 至约 3000mg、约 3mg 至约 1500mg、约 5mg 至约 500mg 或约 10mg 至约 200mg 的氧化锰。

189.根据权利要求 171-188 中任一项所述的药物组合物，其中所述哺乳动物是人。

20 190.根据权利要求 171-189 中任一项所述的药物组合物，其中所述哺乳动物个体中的血液和/或血清尿酸水平高于 360 μ mol/L 或 420 μ mol/L 至少约 15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。

25 191.根据权利要求 171-190 中任一项所述的药物组合物，其中所述哺乳动物个体中的血液和/或血清尿酸水平在施用所述药物组合物之后 24 小时内降低至少约 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。

192.一种药物组合物，其被配制为用于口服施用于哺乳动物个体

的至少一个固体剂量单元，其中所述固体剂量单元包含氧化锰，并且其中所述氧化锰在模拟空腹小肠液(FaSSIF)或模拟进食小肠液(FeSSIF)测定中测得的尿酸清除容量与同等条件下的活性炭测得的尿酸清除容量相比高至少约 100mg/g。

- 5 193.根据权利要求 192 所述的药物组合物，其中所述氧化锰在模拟空腹小肠液(FaSSIF)或模拟进食小肠液(FeSSIF)测定中测得的尿酸清除容量与同等条件下的活性炭测得的尿酸清除容量相比高至少约 200mg/g、300mg/g、400mg/g、500mg/g 或 600mg/g。

- 10 194.根据权利要求 192 或 193 所述的药物组合物，其中所述模拟空腹小肠液(FaSSIF)或模拟进食小肠液(FeSSIF)测定是使用尿酸的浓度为约 8.4 ± 0.2 mg/dL 的模拟空腹小肠液(FaSSIF)或模拟进食小肠液(FeSSIF)，在约 25°C 至 37°C 之间的温度，氧化锰的浓度为约 0.1 g/L 至 2 g/L，并且在振荡的条件下进行的。

- 15 195.根据权利要求 192-194 中任一项所述的药物组合物，其中所述氧化锰的粒度 $\geq 1\mu\text{m}$ ，例如为 $1\mu\text{m}$ 至 1 mm。

- 196.根据权利要求 192-195 中任一项所述的药物组合物，其中所述氧化锰选自以下中的一种或多种：(1)仅由锰原子和氧原子构成的氧化锰，例如选自一氧化锰、二氧化锰、三氧化一锰、三氧化二锰、八氧化五锰、四氧化三锰、七氧化二锰、十二氧化七锰和十三氧化七锰
20 中的一种或多种的氧化锰；(2)仅由锰原子、氢原子和氧原子构成的氧化锰，例如选自氢氧化氧锰和氢氧化锰中的一种或两种的氧化锰；和(3)由锰原子、氧原子、金属原子和任选的氢原子构成的氧化锰，例如盐型氧化锰。

- 25 197.根据权利要求 192-196 中任一项所述的药物组合物，其中所述盐型氧化锰选自钾型氧化锰、氢型氧化锰、铵型氧化锰、钠型氧化锰、钙型氧化锰、镁型氧化锰、铁型氧化锰、亚铁型氧化锰、锌型氧化锰、铜型氧化锰、铋型氧化锰、锂型氧化锰和银型氧化锰中的一种或多种。

- 198.根据权利要求 192-197 中任一项所述的药物组合物，其中所

述氧化锰是呈天然矿物的形式的氧化锰，其中所述呈天然矿物的形式的氧化锰例如选自锰钡矿、隐钾锰矿、软锰矿、六方锰矿、水钠锰矿、布塞尔矿、复水锰矿、斜方锰矿、钡硬锰矿、钡镁锰矿、水锰矿、锰榴石、六方水锰矿、水黑锰矿、锂硬锰矿、黑锌锰矿、黑锰矿、方铁
5 锰矿、片水锰矿和方锰矿中的一种或多种。

199.根据权利要求 192-198 中任一项所述的药物组合物，其中所述氧化锰是呈多晶型物的形式的氧化锰，其中所述呈多晶型物形式的氧化锰例如选自 α 型晶型氧化锰、 β 型晶型氧化锰、 γ 型晶型氧化锰、 δ 型晶型氧化锰、 λ 型晶型氧化锰、 ε 型晶型氧化锰、R 型晶型氧化锰、
10 无定形氧化锰、 α 型晶型氢氧化氧锰、 β 型晶型氢氧化氧锰和 γ 型晶型氢氧化氧锰中的一种或多种。

200.根据权利要求 192-199 中任一项所述的药物组合物，其中所述氧化锰是呈盐型多晶型物形式的氧化锰，其中所述呈盐型多晶型物形式的氧化锰例如选自盐型 α 型晶型氧化锰、盐型 β 型晶型氧化锰、
15 盐型 γ 型晶型氧化锰、盐型 δ 型晶型氧化锰、盐型 λ 型晶型氧化锰、盐型 ε 型晶型氧化锰、盐型 R 型晶型氧化锰和盐型无定形氧化锰中的一种或多种，并且其中所述盐型 α 型晶型氧化锰例如选自钾型 α 型晶型氧化锰和氢型 α 型晶型氧化锰中的一种或两种，所述盐型 β 型晶型氧化锰例如选自钾型 β 型晶型氧化锰和氢型 β 型晶型氧化锰中的一种或
20 两种，所述盐型 γ 型晶型氧化锰例如选自铵型 γ 型晶型氧化锰和氢型 γ 型晶型氧化锰中的一种或两种，所述盐型 δ 型晶型氧化锰例如选自钾型 δ 型晶型氧化锰、氢型 δ 型晶型氧化锰、钠型 δ 型晶型氧化锰、铵型 δ 型晶型氧化锰、钙型 δ 型晶型氧化锰、镁型 δ 型晶型氧化锰、铁型 δ 型晶型氧化锰、亚铁型 δ 型晶型氧化锰、锌型 δ 型晶型氧化锰、
25 镧型 δ 型晶型氧化锰、铋型 δ 型晶型氧化锰、锂型 δ 型晶型氧化锰和银型 δ 型晶型氧化锰中的一种或多种，所述盐型 λ 型晶型氧化锰例如选自锂型 λ 型晶型氧化锰和氢型 λ 型晶型氧化锰的一种或两种，所述盐型 ε 型晶型氧化锰例如选自钾型 ε 型晶型氧化锰和氢型 ε 型晶型氧化锰中的一种或两种，所述盐型 R 型晶型氧化锰例如是氢型 R 型晶型氧

化锰，所述盐型无定形氧化锰例如选自钾型无定形氧化锰和氢型无定形氧化锰中的一种或两种。

201.根据权利要求 192-200 中任一项所述的药物组合物，其中所述氧化锰在模拟空腹小肠液(FaSSIF)测定中测得的尿酸清除容量为约
5 200 mg/g 至约 800 mg/g。

202.根据权利要求 192-201 中任一项所述的药物组合物，其中所述氧化锰在模拟进食小肠液(FeSSIF)测定中测得的尿酸清除容量为约 200 mg/g 至约 800 mg/g。

203.根据权利要求 192-202 中任一项所述的药物组合物，其中所述
10 固体剂量单元是散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、丸剂或锭剂。

204.根据权利要求 192-203 中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物不包含额外的治疗剂。

205.根据权利要求 192-204 中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含有效量的氧化锰。

15 206.根据权利要求 192-205 中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含约 3mg 至约 3000mg、约 3mg 至约 1500mg、约 5mg 至约 500mg 或约 10mg 至约 200mg 的氧化锰。

207.根据权利要求 192-206 中任一项所述的药物组合物，其中所述哺乳动物是人。

20