



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202128179 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：109142504

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 02 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/5375(2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/12/03 美國

62/943,077

2019/12/10 美國

62/946,295

2020/01/10 美國

16/740,329

2020/01/11 美國

16/740,409

2020/01/11 美國

16/740,410

2020/01/11 美國

16/740,411

(71)申請人：美商艾克薩姆治療公司(美國) AXSOME THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：塔布提奧 赫里奧特 TABUTEAU, HERRIOT (US)

(74)代理人：廖俊龍

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：9 共 99 頁

(54)名稱

瑞波西汀治療神經系統障礙的用途

(57)摘要

本文描述了治療猝倒型發作性睡病的方法，所述方法包括向有需要的人施用瑞波西汀(包括惡潑西汀)。瑞波西汀(包括惡潑西汀)也可用於製造用於治療猝倒型發作性睡病的藥物。本文還公開了試劑盒，所述試劑盒包含含有瑞波西汀(包括惡潑西汀)的藥物組合物，以及所述藥物組合物治療人的猝倒型發作性睡病的使用說明。

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：

【發明名稱】（中文/英文）

瑞波西汀治療神經系統障礙的用途

【中文】

本文描述了治療猝倒型發作性睡病的方法，所述方法包括向有需要的人施用瑞波西汀（包括惡潑西汀）。瑞波西汀（包括惡潑西汀）也可用於製造用於治療猝倒型發作性睡病的藥物。本文還公開了試劑盒，所述試劑盒包含含有瑞波西汀（包括惡潑西汀）的藥物組合物，以及所述藥物組合物治療人的猝倒型發作性睡病的使用說明。

【英文】

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

瑞波西汀治療神經系統障礙的用途

【技術領域】

【0001】 本發明要求於 2020 年 1 月 10 日提交的美國專利申請序號 16/740,329；於 2020 年 1 月 11 日提交的美國專利申請序號 16/740,409；於 2020 年 1 月 11 日提交的美國專利申請序號 16/740,410；於 2020 年 1 月 11 日提交的美國專利申請序號 16/740,411；於 2019 年 12 月 3 日提交的美國專利申請序號 62/943,077；和於 2019 年 12 月 10 日提交的美國專利申請序號 62/946,295 的優先權；所有這些文獻的全部內容以引用方式併入本文。

【先前技術】

【0002】 發作性睡病是一種嚴重且使人虛弱的神經病症，其可導致睡眠-覺醒週期的失調並且臨床特徵為過度日間嗜睡（Excessive Daytime Sleepiness，EDS）、猝倒、入睡前幻覺、睡眠性麻痺和夜間睡眠紊亂（disrupted nocturnal sleep）。據估計，發作性睡病折磨著美國預計 185,000 名個體。猝倒在預計 70% 的發作性睡病患者中被觀察到，並且是在患者清醒時肌張力突然減少或喪失，通常由強烈的情緒（例如笑、恐懼、憤怒、緊張或興奮）觸發。1 型發作性睡病包括猝倒，而 2 型發作性睡病不包括猝倒。發作性睡病干擾認知、心理和社會功能，增加與工作和駕駛有關的事故的風險，並且與 1.5 倍高的死亡率相關。據報導，高達 57% 的患者患有抑鬱症。不幸地，目前批准的治療很少用於這種診斷不足的孤獨基因病症（orphan condition），並且受到患者之間的功效差異、耐受性問題以及對美國緝毒局（Drug Enforcement Administration，DEA）調度的需要的限制。

【發明內容】

【0003】 本文描述了治療神經系統障礙的方法，所述方法包括向有需要的人施用抗抑鬱藥，例如選擇性去甲腎上腺素抑制劑，例如阿托莫

西汀（atomoxetine）、艾迪西汀（edivoxetine）、瑞波西汀（reboxetine）或 S,S-瑞波西汀。

【0004】 本文描述了治療猝倒型發作性睡病的方法，所述方法包括向有需要的人施用抗抑鬱藥，例如選擇性去甲腎上腺素抑制劑，例如阿托莫西汀、艾迪西汀或瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）。

【0005】 一些實施方式包括抗抑鬱藥（例如選擇性去甲腎上腺素抑制劑，例如阿托莫西汀、艾迪西汀或瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））在用於治療猝倒型發作性睡病的藥物的製造中的用途。

【0006】 一些實施方式包括一種試劑盒，所述試劑盒包含含有抗抑鬱藥（例如選擇性去甲腎上腺素抑制劑，例如阿托莫西汀、艾迪西汀或瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））的藥物組合物，以及所述藥物組合物治療人的猝倒型發作性睡病的使用說明。

【0007】 在一些實施方式中，至少每天一次施用抗抑鬱藥（例如選擇性去甲腎上腺素抑制劑，例如阿托莫西汀、艾迪西汀或瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））持續多於兩周。在一些實施方式中，作為所述治療的結果，所述人經歷了一周內猝倒發作次數減少、Epworth 嗜睡量表評分（Epworth Sleepiness Scale, ESS）減小、保持清醒測試（Maintenance of Wakefulness Test, MWT）評分減小、發作性睡病症狀評定評分（Narcolepsy Symptom Assessment Score, NSAQ）減小、患者總體嚴重度印象（Patient Global Impression of Severity, PGI-S）評分減小、患者總體改變印象（Patient Global Impression of Change, PGI-C）評分低於 4 分、或漢密爾頓抑鬱評定量表（Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D）減小、或注意力集中能力改善（例如，在 NSAQ 上）。

【0008】 一些實施方式包括一種快速減少患有猝倒型發作性睡病的人的猝倒發作次數的方法，所述方法包括每天向有需要的人施用約 8 mg 至約 10 mg 的瑞波西汀至少兩周，其中在治療開始後一周，所述人具有與基線相比少至少 30% 的猝倒發作，並且與施用安慰劑相比，猝倒發作次數的減少為統計學上顯著的，其中 $p < 0.01$ 。在一些實施方式中，與施用安慰

劑相比，猝倒發作次數的減少為統計學上顯著的，其中 $p < 0.001$ 。

【0009】 一些實施方式包括一種改善注意力集中能力的方法，所述方法包括向有需要的哺乳動物或人施用抗抑鬱藥，例如選擇性去甲腎上腺素抑制劑，例如阿托莫西汀、艾迪西汀或瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）。

【0010】 一些實施方式包括一種改善患有猝倒型發作性睡病的人的注意力集中能力的方法，所述方法包括每天向有需要的人施用約 8 mg 至約 10 mg 的瑞波西汀至少兩周，其中在治療開始之前，所述人具有“平均”、“差”或“非常差”的注意力集中能力，並且在所述治療開始後兩周，所述人具有“好”或“非常好”的注意力集中能力，如通過發作性睡病症狀評定問卷的注意力集中能力項目所確定的。在一些實施方式中，瑞波西汀為外消旋瑞波西汀。在一些實施方式中，瑞波西汀為惡潑西汀（esreboxetine）。

【0011】 一些實施方式包括一種減少患有猝倒型發作性睡病的人的意外打盹次數的方法，所述方法包括每天向有需要的人施用約 8 mg 至約 10 mg 的瑞波西汀至少兩周，其中在治療開始後兩周，與所述患者首次接受瑞波西汀之前的那周相比，所述人具有少至少 20% 的每週意外打盹。在一些實施方式中，瑞波西汀為外消旋瑞波西汀。在一些實施方式中，瑞波西汀為惡潑西汀。

【0012】 一些實施方式包括一種改善患有猝倒型發作性睡病的人的睡眠品質的方法，所述方法包括每天向有需要的人施用約 8 mg 至約 10 mg 的瑞波西汀至少兩周，其中在所述治療開始後兩周，所述人報告具有與所述患者首次接受瑞波西汀之前的那周相比改善的睡眠品質。在一些實施方式中，瑞波西汀為外消旋瑞波西汀。在一些實施方式中，瑞波西汀為惡潑西汀。

【0013】 一些實施方式包括一種減少患有猝倒型發作性睡病的人的夜間覺醒的方法，所述方法包括每天向有需要的人施用約 8 mg 至約 10 mg 的瑞波西汀至少兩周，其中在所述治療開始後兩周，所述人報告具有與所述患者首次接受瑞波西汀之前的那周相比更少的夜間覺醒。在一些實施

方式中，瑞波西汀為外消旋瑞波西汀。在一些實施方式中，瑞波西汀為惡潑西汀。

【0014】 一些實施方式包括一種減少患有猝倒型發作性睡病的人的睡眠性麻痹的方法，所述方法包括每天向有需要的人施用約 8 mg 至約 10 mg 的瑞波西汀至少兩周，其中在所述治療開始後兩周，所述人報告具有與所述患者首次接受瑞波西汀之前的那周相比更少的睡眠性麻痹發作。在一些實施方式中，瑞波西汀為外消旋瑞波西汀。在一些實施方式中，瑞波西汀為惡潑西汀。

【0015】 一些實施方式包括一種減少患有猝倒型發作性睡病的人的入睡前幻覺的方法，所述方法包括每天向有需要的人施用約 8 mg 至約 10 mg 的瑞波西汀至少兩周，其中在所述治療開始後兩周，所述人報告具有與所述患者首次接受瑞波西汀之前的那周相比更少的入睡前幻覺。在一些實施方式中，瑞波西汀為外消旋瑞波西汀。在一些實施方式中，瑞波西汀為惡潑西汀。

【0016】 一些實施方式包括一種改善患有發作性睡病的人的注意力集中能力的方法，所述方法包括向有需要的人施用瑞波西汀。在一些實施方式中，瑞波西汀為外消旋瑞波西汀。在一些實施方式中，瑞波西汀為惡潑西汀。

【0017】 一些實施方式包括一種治療猝倒型發作性睡病的方法，所述方法包括向有需要的人施用瑞波西汀，其中至少每天一次施用瑞波西汀持續多於兩周，其中作為治療的結果，在治療開始後兩周，所述人經歷一周內猝倒發作次數減少、Epworth 嗜睡量表評分減小、Ullanlinna 發作性睡病量表（Ullanlinna Narcolepsy Scale，UNS）的猝倒子評分減小、或保持清醒測試評分減小。

【0018】 一些實施方式包括瑞波西汀在用於治療猝倒型發作性睡病的藥物的製造中的用途，其中至少每天一次施用瑞波西汀持續至少三周。在一些實施方式中，瑞波西汀為外消旋瑞波西汀。在一些實施方式中，瑞波西汀為惡潑西汀。

【0019】 一些實施方式包括一種試劑盒，所述試劑盒包含含有瑞波西汀的藥物組合物，以及所述藥物組合物治療人的猝倒型發作性睡病的使用說明，其中至少每天一次施用瑞波西汀持續至少三周。在一些實施方式中，瑞波西汀為外消旋瑞波西汀。在一些實施方式中，瑞波西汀為惡潑西汀。

【0020】 一些實施方式包括一種治療纖維肌痛的方法，所述方法包括向有需要的人施用惡潑西汀，其中施用日劑量為約 1 mg 至約 2 mg 的惡潑西汀持續至少六周，其中在治療過程期間，如通過直觀模擬量表（Visual Analog Scale，VAS）評分測量的，所述人經歷的纖維肌痛疼痛減輕大於通過施用安慰劑而使所述人經歷的疼痛減輕。

【0021】 一些實施方式包括一種治療纖維肌痛的方法，所述方法包括向有需要的人施用惡潑西汀，其中施用日劑量為約 2 mg 至約 4 mg 的惡潑西汀持續至少六周，其中在治療過程期間，如通過直觀模擬量表（VAS）評分測量的，所述人經歷的疼痛減輕大於通過施用安慰劑而使所述人經歷的疼痛減輕。

【0022】 一些實施方式包括一種治療纖維肌痛的方法，所述方法包括向有需要的人施用惡潑西汀，其中施用日劑量為約 0.5 mg 至約 1 mg 的惡潑西汀持續至少六周，其中在治療過程期間，如通過直觀模擬量表（VAS）評分測量的，所述人經歷的疼痛減輕大於通過施用安慰劑而使所述人經歷的疼痛減輕。

【圖式簡單說明】

【0023】

圖 1 描繪了如實施例 22 中所述接受瑞波西汀和安慰劑的人類患者每週猝倒發作的變化。

圖 2 描繪了每週猝倒發作減少 50%或更多的人類患者的數量，其中如實施例 22 中所述，所述人類患者接受瑞波西汀或安慰劑。

圖 3 描繪了每週猝倒發作減少 75%或更多的人類患者的數量，其中如實施例 22 中所述，所述人類患者接受瑞波西汀或安慰劑。

圖 4 描繪了如實施例 22 中所述接受瑞波西汀和安慰劑的人類患者的 Epworth 嗜睡量表評分的變化。

圖 5 描繪了如實施例 22 中所述接受瑞波西汀和安慰劑的人類患者的每週意外打盹頻率的降低。

圖 6 描繪了具有 50%或更大的意外打盹減少的人類患者的數量，其中如實施例 22 中所述，所述人類患者接受瑞波西汀或安慰劑。

圖 7 描繪了如實施例 22 中所述接受瑞波西汀和安慰劑的人類患者的注意力集中能力評分的改善。

圖 8 描繪了具有“非常好”或“良好”注意力集中能力的人類患者的數量，其中如實施例 22 中所述，所述人類患者接受瑞波西汀或安慰劑。

圖 9 描繪了顯示出在睡眠品質、夜間覺醒、睡眠性麻痺發作和入睡前幻覺方面的改善的人類患者的比例。

【實施方式】

【0024】 抗抑鬱藥，諸如瑞波西汀或 S,S-瑞波西汀，可用於治療諸如神經系統障礙的病症，包括成癮性障礙（包括由酒精、尼古丁和其他精神活性物質引起的那些障礙）、戒斷綜合徵、調適性障礙（包括抑鬱情緒、焦慮、混合焦慮和抑鬱情緒、品行失調，和情緒和品行混合失調）、抑鬱（包括單獨或與其他抗抑鬱藥組合的重度抑鬱症）、年齡相關的學習或精神障礙（包括阿爾茨海默氏病）、神經性厭食症、冷漠、由於一般醫學病症引起的注意力缺陷（或另一種認知）障礙、注意力缺失過動疾患（Attention-Deficit Hyperactivity Disorder，ADHD）、雙相性障礙、神經性暴食症、慢性疲勞綜合徵、慢性或急性應激、慢性疼痛、品行障礙、環形心境障礙、抑鬱（包括青年期抑鬱和輕度抑鬱）、情緒障礙症，纖維肌痛和其他軀體形式障礙（包括軀體化障礙、轉化障礙、疼痛障礙、低落性情感疾患、軀體變形障礙、未分化的軀體化障礙，以及軀體化 NOS）、廣泛性焦慮疾患（Generalized Anxiety Disorder，GAD）、尿失禁（即，壓力性尿失禁（stress incontinence）、真應力性尿失禁，以及混合型尿失禁）、應力性尿失禁（stress urinary incontinence）、吸入障礙、中毒障礙（酒精

成癮）、躁狂症、偏頭痛、肥胖症（例如，減輕肥胖或超重患者的體重）、強迫症或相關的譜系障礙、對立違抗性障礙、恐慌症、周圍神經病變、創傷後壓力疾患、經期前情緒障礙症（即，經前綜合徵和晚黃體期焦慮症）、精神病性障礙（包括精神分裂症、精神分裂症的陰性症狀、分裂情感性或精神分裂症樣障礙，為單獨的或作為輔助療法）、季節性情感障礙、睡眠障礙（諸如發作性睡病或遺尿症）、社交恐懼症（包括社交焦慮障礙）、特定發育障礙、選擇性 5-羥色胺再攝取抑制（Selective Serotonin Reuptake Inhibition, SSRI）“筋疲力盡”綜合徵（即，其中患者在最初時段的對 SSRI 療法的令人滿意的應答後未能保持所述滿意應答）、TIC 障礙（例如，圖雷特氏病）、帶狀皰疹後疼痛、疼痛性糖尿病周圍神經病變、帶狀皰疹後遺神經痛、暈厥，和/或血管迷走神經暈厥等。在一些實施方式中，S,S-瑞波西汀用於治療纖維肌痛。在一些實施方式中，瑞波西汀用於治療纖維肌痛。

【0025】 用瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）治療可導致疾病症狀的改善。例如，對於諸如纖維肌痛的疼痛病症，患者可經歷在直觀模擬量表（VAS）上測量的疼痛減輕，例如 0-100 mm，其大於通過施用安慰劑將經歷的疼痛減輕。在一些實施方式中，VAS 評分改善比通過施用安慰劑將經歷的 VAS 評分改善大至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、約 1-5%、約 1-10%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、或約 75-100%，例如大至少約 50 mm、至少約 40 mm、至少約 30 mm、至少約 20 mm、至少約 10 mm、約 0-10 mm、約 10-20 mm、約 20-30 mm、約 30-40 mm、約 40-50 mm、約 0-25 mm，或約 25-50 mm。在一些實施方式中，VAS 評分改善為與基線（例如恰好在治療開始之前）相比大至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、約 1-5%、約 1-10%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 50-60%、約 60-70%、約

70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、或約 75-100%，例如大至少約 50 mm、至少約 40 mm、至少約 30 mm、至少約 20 mm、至少約 10 mm、約 0-10 mm、約 10-20 mm、約 20-30 mm、約 30-40 mm、約 40-50 mm、約 0-25 mm，或約 25-50 mm。

【0026】 抗抑鬱藥，例如安非他酮、羥基安非他酮、赤式羥基安非他酮、蘇式羥基安非他酮、氯米帕明、多塞平、氟西汀、米安舍林、丙咪嗪、2-氯丙咪嗪、阿米替林、阿莫沙平、去甲丙咪嗪、普羅替林、三甲丙咪嗪、去甲替林、馬普替林、苯乙肼、異唑肼、反苯環丙胺、帕羅西汀、曲唑酮、西酞普蘭、舍曲林、芳氧基氨基茛菪滿、貝那替嗪、艾司西酞普蘭、氟伏沙明、文拉法辛、去甲文拉法辛、度洛西汀、米氮平、奈法唑酮、司來吉蘭、西布曲明、米那普侖、特索芬辛、布索芬新、嗎氯貝胺、雷沙吉蘭、尼亞拉胺、異丙煙肼、異丙氯肼、托洛沙酮、布替林、度硫平、二苯西平、伊普呋啉、洛非帕明、奧匹哌醇、諾氟西汀、達泊西汀、氯胺酮等，包括去甲腎上腺素再攝取抑制劑（例如阿托莫西汀、艾迪西汀或瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）），具有治療發作性睡病症狀的潛能。

【0027】 許多抗抑鬱藥，例如去甲腎上腺素再攝取抑制劑（例如阿托莫西汀、艾迪西汀或瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）），缺乏 DEA 調度，這將表示對患有這種病症的患者的顯著益處。

【0028】 如果滿足標準 A 和 B，則人可能患有 1 型發作性睡病：

【0029】 A. 患者具有每天不可抑制的睡眠需求或白天陷入睡眠時段發生持續至少 3 個月

【0030】 B. 存在以下中的一者或兩者：

【0031】 1. 在根據標準技術執行的平均睡眠潛伏期測試（Mean Sleep Latency Test，MSLT）上的猝倒（如在基本特徵下所定義的），<8 分鐘的平均睡眠潛伏期，以及≥2 個睡眠開始快速眼動睡眠（Rapid Eye Movement，REM）期（Sleep-Onset REM Periods，SOREMP）。在先前的基於實驗室的多頻道睡眠記錄（polysomnography，PSG）上的 SOREMP（在睡眠開始的 15 分鐘內）可取代 MSLT 上的 SOREMP 中的一個

【0032】 2. 通過免疫反應性測量的 CSF 下丘腦分泌素-1 濃度<110 pg/mL 或<使用相同測定在正常受試者中獲得的平均值的 $\frac{1}{3}$

【0033】 在幼兒中，發作性睡病有時表現為過長的夜間睡眠或恢復先前中斷的白天打盹。如果臨床上強烈懷疑有 1 型發作性睡病，但不滿足 B2 標準，則可能的策略為重複 MSLT。

【0034】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療的患者，可具有和/或可被選擇為具有每天不可抑制的睡眠需求或白天陷入睡眠的時段發生持續至少約 3 個月、至少 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 13 個月、至少約 14 個月、至少約 15 個月、至少約 16 個月、至少約 17 個月、至少約 18 個月、至少約 2 年、至少約 3 年、至少約 4 年、至少約 5 年、至少約 10 年、至少約 15 年、至少約 20 年、至少約 25 年、至少約 30 年、至少約 40 年、至少約 50 年、至少約 60 年、約 3-9 個月、約 9-18 個月、約 18 個月至約 2 年、約 2-5 年、約 5-10 年、約 10-15 年、約 15-20 年、約 20-25 年、約 25-30 年、約 30-35 年、約 35-40 年、約 40-50 年、約 50-60 年或更長時間。

【0035】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療的患者，可具有和/或可被選擇為具有小於約 1 分鐘、小於約 2 分鐘、小於約 3 分鐘、小於約 4 分鐘、小於約 5 分鐘、小於約 6 分鐘、小於約 7 分鐘、小於約 8 分鐘、約 0.1-1 分鐘、約 1-2 分鐘、約 2-3 分鐘、約 3-4 分鐘、約 4-5 分鐘、約 5-6 分鐘、約 6-7 分鐘、約 7-8 分鐘、約 1 分鐘、約 2 分鐘、約 3 分鐘、約 4 分鐘、約 5 分鐘、約 6 分鐘、約 7 分鐘、或約 8 分鐘的平均睡眠潛伏期。

【0036】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療的患者，可具有和/或可被選擇為在根據標準技術執行的 MSLT（平均睡眠潛伏期測試）上具有至少 2 個、至少 3 個、或至少 4 個 SOREMP。在先前的夜間發生 PSG 上睡眠開始的 15 分鐘

內的 SOREMP 可取代 MSLT 上的 SOREMP 中的一個。

【0037】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療的患者，可具有和/或可被選擇為具有通過免疫反應性測量的小於約 40 pg/mL、小於約 50 pg/mL、小於約 60 pg/mL、小於約 70 pg/mL、小於約 80 pg/mL、小於約 90 pg/mL、小於約 100 pg/mL、小於約 110 pg/mL 的 CSF 下丘腦分泌素-1 濃度。

【0038】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療的患者，可具有和/或可被選擇為具有的通過免疫反應性測量的 CSF 下丘腦分泌素-1 濃度為使用相同的測定在正常受試者中獲得的平均值的小於約 1/10、小於約 1/9、小於約 1/8、小於約 1/7、小於約 1/6、小於約 1/5、小於約 1/4、或小於約 1/3。

【0039】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療的患者，可為和/或可被選擇為表現為具有過長夜間睡眠的幼兒。

【0040】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療的患者，可為和/或可被選擇為表現為具有先前中斷的日間打盹的恢復的幼兒。

【0041】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療的患者，可具有和/或可被選擇為具有符合《國際睡眠障礙分類》第三版（ICSD-3）標準的猝倒型發作性睡病診斷。

【0042】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療的患者，可具有和/或可被選擇為具有的在 Ullanlinna 發作性睡病評分（UNS）上的猝倒子評分為至少 1、至少約 2、至少約 3、至少約 4、至少約 5、至少約 6、至少約 7、至少約 8、至少約 9、至少約 10、約 11、約 1-2、約 2-3、約 3-4、約 4-5、約 5-6、約 6-7、約 7-8、約 8-9、約 9-10、約 10-11、約 2-4、約 4-6、約 6-8、約 8-10、約 2-6、或約 6-10，或介於 1 與 11 之間的任何數字。

【0043】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波

西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療的患者，可具有和/或可被選擇為具有的在 Epworth 嗜睡量表（ESS）上的評分為至少約 10、大於約 10、至少約 11、至少約 12、至少約 13、至少約 14、至少約 15、至少約 16、至少約 17、至少約 18、至少約 19、至少約 20、至少約 21、至少約 22、至少約 23、至少約 24、約 10-11、約 11-12、約 12-13、約 13-14、約 14-15、約 15-16、約 16-17、約 17-18、約 18-19、約 19-20、約 20-21、約 21-22、約 22-23、約 23-24、約 10-13、約 13-16、約 16-19、約 19-22，或約 22-24。

【0044】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療的患者，可具有和/或可被選擇為具有至少約 7 次、至少約 8 次、至少約 9 次、至少約 10 次、至少約 11 次、至少約 12 次、至少約 13 次、至少約 14 次、至少約 15 次、至少約 16 次、至少約 17 次、至少約 18 次、至少約 19 次、至少約 20 次、至少約 21 次、至少約 28 次、至少約 35 次、約 7-14 次、約 14-21 次、約 21-28 次、約 28-35 次、約 35-49 次、或約 49-70 次每週猝倒發作。

【0045】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療的患者，可具有和/或可被選擇為具有少於約 1 分鐘、少於約 2 分鐘、少於約 3 分鐘、少於約 4 分鐘、少於約 5 分鐘、少於約 6 分鐘、少於約 7 分鐘、少於約 8 分鐘、少於約 9 分鐘、少於約 10 分鐘、少於約 11 分鐘、少於約 12 分鐘、少於約 13 分鐘、少於約 14 分鐘、少於約 15 分鐘、少於約 16 分鐘、少於約 17 分鐘、少於約 18 分鐘、少於約 19 分鐘、少於約 20 分鐘、約 0-1 分鐘、約 1-2 分鐘、約 2-3 分鐘、約 3-4 分鐘、約 4-5 分鐘、約 5-6 分鐘、約 6-7 分鐘、約 7-8 分鐘、約 8-9 分鐘、約 9-10 分鐘、約 10-11 分鐘、約 11-12 分鐘、約 12-13 分鐘、約 13-14 分鐘、約 14-15 分鐘、約 15-16 分鐘、約 16-17 分鐘、約 17-18 分鐘、約 18-19 分鐘、約 19-20 分鐘、約 0-4 分鐘、約 4-8 分鐘、約 8-12 分鐘、約 12-16 分鐘、約 16-20、或約 0-19 分鐘的保持清醒測試（MWT）評分。

【0046】 在一些實施方式中，在接受抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））進行治療之前，患者已

經具有和/或可被選擇為具有發作性睡病的症狀約 1-5 年、約 5-10 年、約 10-15 年、約 15-20 年、約 20-25 年、約 25-30 年、約 30-35 年、約 35-40 年、約 40-45 年、約 45-50 年、約 50-55 年、約 55-60 年、約 60-65 年、約 65-70 年、約 70-75 年，或長於 75 年。

【0047】 在一些實施方式中，在接受抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））進行治療之前，患者具有和/或可被選擇為具有約 0-18 歲、約 18-100 歲、約 0-5 歲、約 5-10 歲、約 10-15 歲、約 15-18 歲、約 18-20 歲、約 15-20 歲、約 18-25 歲、約 20-25 歲、約 25-30 歲、約 30-35 歲、約 35-40 歲、約 40-45 歲、約 45-50 歲、約 50-55 歲、約 55-60 歲、約 60-65 歲、約 65-70 歲、約 70-75 歲，或大於 75 歲的年齡。

【0048】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可為和/或可被選擇為女性。在一些實施方式中，患者可被選擇為非哺乳期和非妊娠的女性。

【0049】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可為和/或可被選擇為男性。

【0050】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有任何伴隨的睡眠障礙。在使用穩定的治療時，一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有除了輕度睡眠呼吸暫停（<15 次事件/小時）或輕度至中度睡眠呼吸暫停（<30 次事件/小時）以外的任何伴隨的睡眠障礙。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有任何可能引

起 EDS 的臨床上顯著的病症。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有任何臨床上顯著的精神障礙。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有任何類型的不是由發作性睡病引起的抑鬱。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有任何由不是因發作性睡病引起的抑鬱導致的嗜睡。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有情感障礙。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有精神障礙。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有腦功能障礙。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有運動障礙。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有癡呆。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有運動神經元疾病。

【0051】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發

作性睡病)的患者,可不是正在同時服用羥丁酸鈉。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不是正在同時服用興奮劑。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不是正在同時服用抗驚厥藥。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不是正在同時服用可樂定(clonidine)。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不是正在同時服用選擇性 5-羥色胺再攝取抑制劑(SSRI)。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不是正在同時服用 5-羥色胺和去甲腎上腺素再攝取抑制劑(Serotonin and Norepinephrine Re-uptake Inhibitor, SNRI)。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不是正在同時服用單胺氧化酶抑制劑(Monoamine Oxidase Inhibitor, MAOI)。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不是正在同時服用三環抗鬱劑(Tricyclic Antidepressant, TCA)。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不是正在同時服用催眠藥。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不是正在同時服用抗焦慮藥。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,

可不是正在同時服用鎮靜抗組胺藥。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或EDS型發作性睡病）的患者，可不是正在同時服用抗精神病藥。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不是正在同時服用任何其他用於治療發作性睡病或猝倒的藥物。

【0052】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有神經退行性疾病。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或EDS型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有癲癇障礙。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有驚厥性障礙。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有在最近 5 年內癌症（可能的基底細胞癌除外）的診斷。

【0053】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有大於正常上限的 2 倍的膽紅素水平。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有大於正常上限的 2 倍的丙氨酸轉氨酶水平。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有大於正常上限的 2 倍的天冬氨酸轉氨酶水平。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，

諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有大於正常上限的 2 倍的鹼性磷酸酶水平。

【0054】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有臨床上顯著的高血壓。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有不受控的高血壓。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有心血管疾病史。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有心肌梗塞。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有心絞痛。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有節律障礙。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有心力衰竭。

【0055】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有窄角型青光眼病史。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患

者，可不具有和/或可被選擇為不具有胃旁路術。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有任何預期將影響藥物吸收的病症。

【0056】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有頭痛。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有抑鬱。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有重度抑鬱症。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有抗治療性抑鬱症。

【0057】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有抗治療性雙相抑鬱症。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有雙相性障礙。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有迴圈性情感症。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有季節性情感障礙。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）

的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有情緒障礙。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有慢性抑鬱症（例如心境惡劣）。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有精神病性抑鬱症。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有精神病發作史。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有自傷、自殺或攻擊他人的顯著風險。

【0058】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有產後抑鬱症。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有經期前情緒障礙症（Premenstrual Dysphoric Disorder, PMDD）。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有情境性抑鬱。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有非典型性抑鬱症。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有躁狂。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制

劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有焦慮性障礙。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有注意力缺失疾患（Attention Deficit Disorder，ADD）。

【0059】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有注意力缺陷障礙伴多動症（Attention Deficit Disorder with Hyperactivity，ADHD）。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有注意力缺失/過動疾患（Attention Deficit/Hyperactivity Disorder，AD/HD）。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有躁狂病症。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有強迫症。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有暴食症。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有肥胖症或增重。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有慢性疲勞綜合徵。

【0060】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波

西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有經前期綜合徵。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有物質成癮或濫用。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有尼古丁成癮。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有心理-性功能障礙。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有假性延髓情緒（pseudobulbar affect）。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有情緒不穩。

【0061】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有焦慮性障礙。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有恐懼症。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有廣泛性焦慮疾患。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有社交焦慮障礙。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞

波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有恐慌症。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有廣場恐怖症。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有強迫症。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有創傷後壓力疾患(Post-Traumatic Stress Disorder, PTSD)。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有躁狂。

【0062】 一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有躁鬱症。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有輕度躁狂症。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有單相抑鬱症。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有應激障礙。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有軀體形式障礙。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例

如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有人格障礙。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有精神病。

【0063】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有精神分裂症。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有妄想性障礙。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有分裂情感性障礙。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有精神分裂症病質。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有攻擊性行為。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有阿爾茨海默氏病中的攻擊性行為。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有激動。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有阿爾茨海默氏病中的激動。

【0064】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波

西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有藥物依賴。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有可卡因成癮。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有精神刺激劑成癮或對精神刺激劑的依賴。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有快克成癮或對快克的依賴。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有可卡因成癮或對可卡因的依賴。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有快速丸成癮或對快速丸的依賴。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有甲基苯丙胺成癮或對甲基苯丙胺的依賴。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有尼古丁成癮或對尼古丁的依賴。

【0065】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有酒精成癮或對酒精的依賴。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）

的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有阿片類物質成癮或對阿片類物質的依賴。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有抗焦慮藥和/或催眠藥成癮或對抗焦慮藥和/或催眠藥的依賴。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有大麻（cannabis/marijuana）成癮或對大麻的依賴。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有安非他明成癮或對安非他明的依賴。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有致幻劑成癮或對致幻劑的依賴。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有苯環利定成癮或對苯環利定的依賴。

【0066】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有揮發性溶劑成癮或對揮發性溶劑的依賴。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有揮發性亞硝酸鹽成癮或對揮發性亞硝酸鹽的依賴。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有老年性癡呆。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡

病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有阿爾茨海默型癡呆。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有記憶喪失。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有健忘症/失憶綜合徵。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有癲癇症。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有意識失調。

【0067】 一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有昏迷。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有注意力下降。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有言語障礙。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有聲音痙攣。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有帕金森氏病。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有

Lennox-Gastaut 綜合徵。

【0068】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有自閉症。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有多動綜合徵。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有精神分裂症。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有卒中。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有腦梗塞。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有腦出血。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有腦動脈硬化。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有腦靜脈血栓形成。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有顱腦損傷。

【0069】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有運動不能症。一些用

抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有手足徐動症。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有共濟失調。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有投擲症（ballismus）。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有偏身投擲症。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有運動遲緩。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有腦癱。

【0070】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有舞蹈病。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有亨廷頓氏病。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有風濕性舞蹈病。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有西登哈姆舞蹈病。一

些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或EDS型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有運動障礙。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有遲發性運動障礙。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或EDS型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有肌張力障礙。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有眼瞼痙攣。

【0071】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或EDS型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有痙攣性斜頸症。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有多巴胺反應性肌張力障礙。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有不寧腿綜合徵（RLS）。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有顫抖症。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或EDS型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有原發性顫抖症。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或EDS型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有特雷特綜合徵（Tourette's syndrome）。—

些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有威爾遜氏病。

【0072】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有血管性癡呆。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有路易體癡呆。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有混合型癡呆。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有額顳葉癡呆症。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有克雅二氏病（Creutzfeldt-Jakob disease）。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有常壓性腦積水。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有韋尼克-科爾薩科夫綜合徵。

【0073】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有皮克氏病。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具

有和/或可被選擇為不具有進行性延髓麻痹。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有原發性側索硬化症（Primary Lateral Sclerosis, PLS）。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有進行性肌萎縮症。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有脊髓灰質炎後綜合徵（PPS）。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有脊髓性肌肉萎縮症（Spinal Muscular Atrophy, SMA）。

【0074】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有脊髓運動萎縮症。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有戴薩克斯症（Tay-Sach's disease）。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有山德霍夫病。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有遺傳性痙攣性截癱。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有阿爾茨海默氏病。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括

S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有朮毒體相關疾病。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有小腦性共濟失調。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有脊髓小腦性失調症（Spinocerebellar Ataxia，SCA）。

【0075】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有脊髓性肌肉萎縮症（SMA）。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有延髓性肌萎縮症。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有弗裡德利希共濟失調。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有路易體病。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有肌萎縮性脊髓側索硬化症（ALS 或葛雷克氏症（Lou Gehrig's disease））。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有多發性硬化症（Multiple Sclerosis，MS）。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患

者，可不具有和/或可被選擇為不具有多系統萎縮症。

【0076】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有夏-德綜合徵（Shy-Drager syndrome）。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有皮質基底節變性。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有進行性核上麻痹。

【0077】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有威爾遜氏病。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有門克斯病。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有腎上腺腦白質營養不良。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有伴皮質下梗死和白質腦病的常染色體顯性遺傳性腦動脈病（Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy, CADASIL）。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有肌肉萎縮症。

【0078】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波

西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有夏馬杜三氏病（Charcot-Marie-Tooth disease, CMT）。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有家族性痙攣性截癱。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有神經纖維瘤。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有腦橋小腦萎縮或變性。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有紋狀體黑質變性。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有吉蘭-巴雷綜合徵。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有痙攣性截癱。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有癲癇發作。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有非癲癇發作。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有癲癇。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））

治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有熱性驚厥。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有部分癲癇發作。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有單純性部分癲癇發作。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有傑克遜式癲癇發作。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有複雜性部分癲癇發作。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有部分性持續癲癇狀態。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有全身性癲癇發作。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有全身性強直陣攣發作。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有失神性癲癇發作。

【0079】 一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有失張力性癲癇發作。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞

波西汀)) 治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有肌陣攣性癲癇發作。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有青少年肌陣攣性癲癇發作。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有嬰兒痙攣症。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有癲癇持續狀態。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有瑞特綜合徵。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有耳鳴。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有意識失調障礙。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有性功能障礙。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有由於不受控制的喉部肌肉痙攣引起的聲音障礙。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療發作性睡病(例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病)的患者,可不具有和/或可被選擇為不具有外展痙攣性發聲障礙。一些用抗抑鬱藥(包括去甲腎上腺素抑制劑,諸如瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀))治療

發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有內收痙攣性發聲障礙。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有肌緊張性發聲障礙。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有聲音顫抖。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有糖尿病性神經病變。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有化療引起的神經毒性。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有甲氨蝶呤神經毒性。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有應力性尿失禁。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有急迫性尿失禁。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有大便失禁。一些用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療發作性睡病（例如猝倒型和/或 EDS 型發作性睡病）的患者，可不具有和/或可被選擇為不具有勃起功能障礙。

【0080】 猝倒包括在患者清醒時肌張力的突然減少或喪失，這可

影響身體的特定部位或整個身體，例如眼瞼、頭下垂，面部下垂和/或抽搐，言語不清，下頷無力，手臂、肩膀或手無力，和/或膝蓋屈曲。猝倒可為對於發作性睡病而言是特異病徵性的。猝倒可由強烈的情緒（例如笑、得意洋洋、驚訝或憤怒）觸發。猝倒可為部分或局部的（病例中的約 75%），並且通常具有短持續時間。猝倒的頻率可廣泛地變化。猝倒型發作性睡病可為社交致殘和社交孤立的。

【0081】 一些正在用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療的患者，可具有和/或可被選擇為具有猝倒型發作性睡病（1 型），其為導致 CNS 中產生下丘腦分泌素（食欲肽 orexins）的神經元喪失的自身免疫性障礙。下丘腦分泌素（食欲肽）是具有神經興奮活性的下丘腦特異性肽。正在用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療猝倒型發作性睡病的患者，為並且可被選擇為具有特定遺傳標記物的易感個體，所述特定遺傳標記物包括人白細胞抗原（HLA DQB1-06:02）和/或 T 細胞受體 α 變體。一些正在用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療的患者，可不具有並且可被選擇為不具有與下丘腦分泌素神經元喪失相關的發作性睡病。一些正在用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））治療的患者，可具有或可被選擇為具有在遺傳易感個體中由季節性鏈球菌感染、H1N1 流感和/或 H1N1 疫苗接種引起的發作性睡病。

【0082】 習知發作性睡病治療僅解決了發作性睡病的症狀中的一些，提供了可變的功效，並且具有顯著的副作用。另外，所有習知的治療物都為管制物質。

【0083】 根據 FDA，“there is a continued need for additional effective and tolerable treatment options for patients to improve their daily functioning（仍然需要為患者提供附加的有效和可容忍的治療選項以改善他們的日常功能）。”（*The Voice of the Patient, A series of reports from the U.S. Food and Drug Administration's (FDA's) Patient-Focused Drug Development Initiative*,

Narcolepsy，2014 年 6 月，第 25 頁)

【0084】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可使例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、選擇性 5-羥色胺再攝取抑制劑（SSRI）或選擇性去甲腎上腺素再攝取抑制劑（SNRI））相比，日間嗜睡減少至少約 1%、至少約 5%、至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、約 1-5%、約 5-10%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、或約 75-100%。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間（例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等）處觀察到。

【0085】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可使例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，猝倒減少至少約 1%、至少約 5%、至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、約 1-5%、約 5-10%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、或約 75-100%。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間（例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等）處觀察到。

【0086】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可使例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或

SNRI) 相比, 部分猝倒發作次數減少至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、約 1-10%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 40-45%、約 45-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、或約 75-100%, 至少約 1 次/周、至少約 2 次/周、至少約 3 次/周、至少約 4 次/周、至少約 5 次/周、至少約 6 次/周、至少約 7 次/周、至少約 8 次/周、至少約 9 次/周、至少約 10 次/周、至少約 12 次/周、至少約 13 次/周、至少約 14 次/周、至少約 15 次/周、至少約 16 次/周、至少約 18 次/周、至少約 20 次/周、至少約 22 次/周、至少約 24 次/周、至少約 26 次/周、至少約 28 次/周、至少約 30 次/周、至少約 40 次/周、至少約 50 次/周、約 1-2 次/周、約 2-3 次/周、約 3-4 次/周、約 4-5 次/周、約 5-6 次/周、約 6-7 次/周、約 7-8 次/周、約 8-9 次/周、約 9-10 次/周、約 10-11 次/周、約 11-12 次/周、約 12-13 次/周、約 13-14 次/周、約 14-15 次/周、約 15-16 次/周、約 16-17 次/周、約 17-18 次/周、約 18-19 次/周、約 19-20 次/周、約 1-10 次/周、約 10-20 次/周、約 20-30 次/周、約 30-40 次/周、約 40-50 次/周、約 50-60 次/周或更多次。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間 (例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等) 處觀察到。瑞波西汀治療的這種改善可為與施用安慰劑相比在統計學上顯著的 ($p \leq 0.05$)。這種改善可為快速的。例如, 在用瑞波西汀治療人的時刻或治療的一周內, 猝倒發作的平均減少可為至少約 10%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 40-45%、約 45-50%, 或約 50-60%。

【0087】 在一些實施方式中, 施用抗抑鬱藥 (包括去甲腎上腺素抑制劑, 例如瑞波西汀 (包括 S,S-瑞波西汀)) 可使例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物 (包括活性對照物, 例如興奮劑 (例如哌醋甲酯、安非他明)、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI) 相比, 完全猝倒發作次數減少至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、

至少約 90%、至少約 95%、約 1-10%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 40-45%、約 45-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、或約 75-100%，至少約 1 次/周、至少約 2 次/周、至少約 3 次/周、至少約 4 次/周、至少約 5 次/周、至少約 6 次/周、至少約 7 次/周、至少約 8 次/周、至少約 9 次/周、至少約 10 次/周、至少約 12 次/周、至少約 13 次/周、至少約 14 次/周、至少約 15 次/周、至少約 16 次/周、至少約 18 次/周、至少約 20 次/周、至少約 22 次/周、至少約 24 次/周、至少約 26 次/周、至少約 28 次/周、至少約 30 次/周、至少約 40 次/周、至少約 50 次/周、約 1-2 次/周、約 2-3 次/周、約 3-4 次/周、約 4-5 次/周、約 5-6 次/周、約 6-7 次/周、約 7-8 次/周、約 8-9 次/周、約 9-10 次/周、約 10-11 次/周、約 11-12 次/周、約 12-13 次/周、約 13-14 次/周、約 14-15 次/周、約 15-16 次/周、約 16-17 次/周、約 17-18 次/周、約 18-19 次/周、約 19-20 次/周、約 1-10 次/周、約 10-20 次/周、約 20-30 次/周、約 30-40 次/周、約 40-50 次/周、約 50-60 次/周或更多次。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間（例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等）處觀察到。瑞波西汀治療的這種改善可為與施用安慰劑相比在統計學上顯著的（ $p \leq 0.05$ ）。這種改善可為快速的。例如，在用瑞波西汀治療人的時刻或治療的一周內，猝倒發作的平均減少可為至少約 10%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 40-45%、約 45-50%，或約 50-60%。

【0088】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可使例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，猝倒發作總次數（部分+完全）減少至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、約 1-10%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 40-45%、約 45-50%、約 50-60%、約 60-

70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、約 75-100%、約 40-60%，至少約 1 次/周、至少約 2 次/周、至少約 3 次/周、至少約 4 次/周、至少約 5 次/周、至少約 6 次/周、至少約 7 次/周、至少約 8 次/周、至少約 9 次/周、至少約 10 次/周、至少約 12 次/周、至少約 13 次/周、至少約 14 次/周、至少約 15 次/周、至少約 16 次/周、至少約 18 次/周、至少約 20 次/周、至少約 22 次/周、至少約 24 次/周、至少約 26 次/周、至少約 28 次/周、至少約 30 次/周、至少約 40 次/周、至少約 50 次/周、至少約 60 次/周、至少約 70 次/周、至少約 80 次/周、至少約 90 次/周、至少約 100 次/周、至少約 110 次/周、至少約 120 次/周、至少約 130 次/周、至少約 140 次/周、約 10-20 次/周、約 12-18 次/周、約 14-16 次/周、約 1-2 次/周、約 2-3 次/周、約 3-4 次/周、約 4-5 次/周、約 5-6 次/周、約 6-7 次/周、約 7-8 次/周、約 8-9 次/周、約 9-10 次/周、約 10-11 次/周、約 11-12 次/周、約 12-13 次/周、約 13-14 次/周、約 14-15 次/周、約 15-16 次/周、約 16-17 次/周、約 17-18 次/周、約 18-19 次/周、約 19-20 次/周、約 1-10 次/周、約 10-20 次/周、約 20-30 次/周、約 30-40 次/周、約 40-50 次/周、約 50-60 次/周、約 60-70 次/周、約 70-80 次/周、約 80-90 次/周、約 90-100 次/周、約 100-120 次/周、約 120-140 次/周、或更多次。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間（例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等）處觀察到。瑞波西汀治療的這種改善可為與施用安慰劑相比在統計學上顯著的（ $p \leq 0.05$ ）。這種改善可為快速的。例如，在用瑞波西汀治療人的時刻或治療的一周內，猝倒發作的平均減少可為至少約 10%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 40-45%、約 45-50%，或約 50-60%。

【0089】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可導致例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，實現 50%或更大的每週猝倒發作次數減少的患者的

比例為約 40-50%、約 50-60%、約 50-55%、55-60%、約 60-70%、約 60-95%、約 70-80%、約 70-75%、約 75-80%，或約 74-78%。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間（例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等）處觀察到。瑞波西汀治療的這種改善可為與施用安慰劑相比在統計學上顯著的（ $p \leq 0.05$ ）。

【0090】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可導致例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，實現 75%或更大的每週猝倒發作次數減少的患者的比例為約 15-20%、約 20-30%、約 20-25%、約 25-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 40-45%、約 45-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 60-95%、或約 70-80%。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間（例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等）處觀察到。瑞波西汀治療的這種改善可為與施用安慰劑相比在統計學上顯著的（ $p \leq 0.05$ ）。

【0091】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可使得例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，Epworth 嗜睡量表（ESS）評分降低至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、約 1-10%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、或約 75-100%，至少約 1、至少約 2、至少約 3、至少約 4、至少約 5、至少約 6、至少約 7、至少約 8、至少約 9、至少約 10、至少約 11、至少約 12、至少約 13、至少約 14、至少約 15、至少約 16、至少約 17、至少約 18、至少約 19、至少約 20、至少約 21、至少約 22、至少約 23、約 24、約 1-2、約 2-3、約 3-4、

約 4-5、約 5-6、約 6-7、約 7-8、約 8-9、約 9-10、約 10-11、約 11-12、約 12-13、約 13-14、約 14-15、約 15-16、約 16-17、約 17-18、約 18-19、約 19-20、約 20-21、約 21-22、約 22-23、約 23-24、約 1-4、約 4-8、約 8-12、約 12-16、約 16-20、約 20-24、約 1-12、或約 12-24。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間（例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等）處觀察到。與施用安慰劑相比，瑞波西汀治療的這種改善可為統計學上顯著的，其中 p 值 ≤ 0.05 、 $0.01-0.05$ 、 <0.01 、 $0.005-0.01$ 、 $0.001-0.005$ 、或約 0.003 。

【0092】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可使例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，每週意外打盹次數減少至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、約 1-10%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、約 75-100%、約 20-40%、約 30-35%、或約 30-33%，至少約 1 次打盹/周、至少約 2 次打盹/周、至少約 3 次打盹/周、至少約 4 次打盹/周、至少約 5 次打盹/周、約 1-3 次打盹/周、約 2-4 次打盹/周、約 3-4 次打盹/周、約 3-5 次打盹/周、約 4-6 次打盹/周、約 5-6 次打盹/周。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間（例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等）處觀察到。與施用安慰劑相比，瑞波西汀治療的這種改善可為統計學上顯著的，其中 p 值 ≤ 0.05 、 $0.03-0.05$ 、 $0.01-0.05$ 、 <0.01 、 $0.005-0.01$ 、 $0.001-0.005$ 、約 0.003 、或 <0.001 。患者可基於具有意外打盹（例如與發作性睡病（有或沒有猝倒）相關的意外打盹）的問題而被選擇進行治療。

【0093】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可導致例如與基線、安慰

劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，實現 50%或更大的每週意外打盹次數減少的患者的比例為約 15-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 30-35%、約 35-40%、約 40-50%、約 50-60%、約 60-70%、或約 70-80%。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間（例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等）處觀察到。瑞波西汀治療的這種改善可為與施用安慰劑相比在統計學上顯著的（ $p \leq 0.05$ ）。

【0094】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可使得例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，保持清醒測試（MWT）評分降低至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、約 1-10%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、或約 75-100%，至少約 1 分鐘、至少約 2 分鐘、至少約 3 分鐘、至少約 4 分鐘、至少約 5 分鐘、至少約 6 分鐘、至少約 7 分鐘、至少約 8 分鐘、至少約 9 分鐘、至少約 10 分鐘、至少約 11 分鐘、至少約 12 分鐘、至少約 13 分鐘、至少約 14 分鐘、至少約 15 分鐘、至少約 16 分鐘、至少約 17 分鐘、至少約 18 分鐘、至少約 19 分鐘、至少約 20 分鐘、約 1-2 分鐘、約 2-3 分鐘、約 3-4 分鐘、約 4-5 分鐘、約 5-6 分鐘、約 6-7 分鐘、約 7-8 分鐘、約 8-9 分鐘、約 9-10 分鐘、約 10-11 分鐘、約 11-12 分鐘、約 12-13 分鐘、約 13-14 分鐘、約 14-15 分鐘、約 15-16 分鐘、約 16-17 分鐘、約 17-18 分鐘、約 18-19 分鐘、約 19-20 分鐘、約 20-21 分鐘、約 21-22 分鐘、約 22-23 分鐘、約 23-24 分鐘、約 24-26 分鐘、約 1-4 分鐘、約 4-8 分鐘、約 8-12 分鐘、約 12-16 分鐘、約 16-20 分鐘、約 1-10 分鐘、或約 10-20 分鐘。瑞波西汀治療的這種改善可以

在例如1周、2周、整體或任何其他相關時間（例如1個月、6個月、1年、2年等）處觀察到。

【0095】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可例如在1周時段或2周時段內改善認知功能，如通過 NSAQ 的注意力集中能力項目測量的。例如，5分制（1=非常好，2=良好，3=平均，4=差，並且5=非常差）的注意力集中能力評分的改善可為例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，至少約-0.1、至少約-0.2、至少約-0.3、約-0.05 至約-0.5、約-0.05 至約-0.2、約-0.2 至約-0.3、約0.3 至約-0.4、約-0.4 至約-0.5、約-0.5 至約-0.6、約-0.6 至約-0.7、或約-0.7 至約-0.8，其中“-”表示注意力集中能力評分降低。在一些實施方式中，具有“非常好”或“良好”的注意力集中能力的患者的數量可為例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，至少約20%、至少25%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約95%、約20-30%、約30-40%、約30-35%、約35-40%、約40-50%、約40-45%、約45-50%、約50-60%、約60-70%、約70-80%、約80-90%、約90-100%、約1-25%、約15-25%、約25-50%、約50-75%、或約75-100%、約40-60%、約35-40%、或約40-45%。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如1周、2周、整體或任何其他相關時間（例如1個月、6個月、1年、2年等）處觀察到。瑞波西汀治療的這種改善可為與施用安慰劑相比在統計學上顯著的（ $p \leq 0.05$ ），例如 $p=0.01-0.05$ 、 <0.01 、 $0.001-0.01$ 、 $0.001-0.005$ 、 $0.005-0.01$ 、 0.002 或 0.007 。患者可以基於具有降低的認知功能，例如與發作性睡病（有或沒有猝倒）相關聯的降低的認知功能而被選擇進行治療。

【0096】 在一些實施方式中，在治療開始之前，所述人具有“平均”、“差”或“非常差”的注意力集中能力，並且在治療開始後一周，所述人

具有“良好”或“非常好”的注意力集中能力。

【0097】 在一些實施方式中，在治療開始之前，所述人具有“平均”的注意力集中能力，並且在治療開始後一周，所述人具有“良好”的注意力集中能力。

【0098】 在一些實施方式中，在治療開始之前，所述人具有“平均”的注意力集中能力，並且在治療開始後一周，所述人具有“非常良好”的注意力集中能力。

【0099】 在一些實施方式中，在治療開始之前，所述人具有“差”的注意力集中能力，並且在治療開始後一周，所述人具有“良好”的注意力集中能力。

【0100】 在一些實施方式中，在治療開始之前，所述人具有“差”的注意力集中能力，並且在治療開始後一周，所述人具有“非常好”的注意力集中能力。

【0101】 在一些實施方式中，在治療開始之前，所述人具有“非常差”的注意力集中能力，並且在治療開始後一周，所述人具有“良好”的注意力集中能力。

【0102】 在一些實施方式中，在治療開始之前，所述人具有“非常差”的注意力集中能力，並且在治療開始後一周，所述人具有“非常好”的注意力集中能力。

【0103】 在一些實施方式中，在治療開始之前，所述人具有“平均”、“差”或“非常差”的注意力集中能力，並且在治療開始後兩周，所述人具有“良好”或“非常好”的注意力集中能力。

【0104】 在一些實施方式中，在治療開始之前，所述人具有“平均”的注意力集中能力，並且在治療開始後兩周，所述人具有“良好”的注意力集中能力。

【0105】 在一些實施方式中，在治療開始之前，所述人具有“平均”的注意力集中能力，並且在治療開始後兩周，所述人具有“非常良好”的注意力集中能力。

【0106】 在一些實施方式中，在治療開始之前，所述人具有“差”的注意力集中能力，並且在治療開始後兩周，所述人具有“良好”的注意力集中能力。

【0107】 在一些實施方式中，在治療開始之前，所述人具有“差”的注意力集中能力，並且在治療開始後兩周，所述人具有“非常好”的注意力集中能力。

【0108】 在一些實施方式中，在治療開始之前，所述人具有“非常差”的注意力集中能力，並且在治療開始後兩周，所述人具有“良好”的注意力集中能力。

【0109】 在一些實施方式中，在治療開始之前，所述人具有“非常差”的注意力集中能力，並且在治療開始後兩周，所述人具有“非常好”的注意力集中能力。

【0110】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可改善睡眠品質。例如，患者可報告改善的睡眠品質。在一些實施方式中，報告改善的睡眠品質的患者的數量可為例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、或約 75-100%、約 40-60%、約 42-47%。在一些實施方式中，患者可具有的睡眠品質改善為例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 40-45%、約 45-40%、約 50-60%、約 60-

70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、或約 75-100%、約 40-60%、約 42-47%、或約 45%。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間（例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等）處觀察到。瑞波西汀治療的這種改善可為與施用安慰劑相比在統計學上顯著的（ $p \leq 0.05$ ），例如 $p = 0.01-0.05$ 、 <0.01 、 $0.001-0.01$ 、 $0.001-0.005$ 、 $0.005-0.01$ 、或 0.007 。患者可基於具有睡眠品質問題，例如與發作性睡病（有或沒有猝倒）相關聯的睡眠品質問題而被選擇進行治療。

【0111】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可減少夜間覺醒次數，例如如由患者所報告的。例如，報告夜間覺醒次數減少的患者的數量可為例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、或約 75-100%、約 40-60%、約 42-47%。在一些實施方式中，患者具有的夜間覺醒次數減少可為例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、或約 75-100%、約 40-60%、約 42-47%、或約 30%。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間（例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等）處觀察到。瑞波西汀治療的這種改善可為與施用安慰劑相比在統計學上顯著的

($p \leq 0.05$)，例如 $p=0.01-0.05$ 、 $0.04-0.05$ 或 0.044 。患者可基於具有夜間覺醒問題，例如與發作性睡病（有或沒有猝倒）相關聯的夜間覺醒問題而被選擇進行治療。

【0112】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可以減少睡眠性麻痺發作次數，例如如患者所報告的。例如，具有睡眠性麻痺發作次數減少的患者的數量可為例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、或約 75-100%、約 50-70%、約 52-57%。在一些實施方式中，患者具有的睡眠性麻痺發作次數減少可為例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、或約 75-100%、約 50-70%、約 52-57%、或約 55%。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間（例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等）處觀察到。患者可基於具有睡眠性麻痺問題，例如與發作性睡病（有或沒有猝倒）相關聯的睡眠性麻痺問題而被選擇進行治療。

【0113】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可以減少入睡前幻覺次數，例如如患者所報告的。例如，具有入睡前幻覺次數減少的患者的數量可為例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如

興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、或約 75-100%、約 30-50%、約 35-45%。在一些實施方式中，患者具有的人睡前幻覺次數減少可為例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、或約 75-100%、約 30-50%、約 35-45%、或約 40%。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間（例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等）處觀察到。患者可基於具有入睡前幻覺（例如與發作性睡病（有或沒有猝倒）相關的人睡前幻覺）的問題而被選擇進行治療。

【0114】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可使得例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，UNS 上的猝倒評分降低至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、約 1-10%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 45-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、或約 75-100%，至少約 1、至少約 2、至少約 3、至少約 4、至少約 5、至少約 6、至少約 7、至少約 8、至少約 9、至少約 10、約 11、約 2-3、約 3-4、約 4-5、約 5-6、約 6-7、約 7-8、約 8-9、約 9-10、約 2-4、約 4-6、約 6-8、約 8-10、約 10-11、約 2-6、或約 6-10、約 5-11。瑞波西汀治療的這種改善

可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間（例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等）處觀察到。

【0115】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可使得例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，MSLT 上的睡眠潛伏期延長至少約 30%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、約 50-60%、大於 55%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 50-75%、或約 75-100%，至少約 1 分鐘、至少約 2 分鐘、至少約 3 分鐘、大於 3 分鐘、至少約 4 分鐘、至少約 5 分鐘、至少約 6 分鐘、至少約 7 分鐘、至少約 8 分鐘、至少約 9 分鐘、至少約 10 分鐘、至少約 11 分鐘、至少約 12 分鐘、至少約 13 分鐘、至少約 14 分鐘、至少約 15 分鐘、至少約 16 分鐘、至少約 17 分鐘、至少約 18 分鐘、至少約 19 分鐘、至少約 20 分鐘、約 1-2 分鐘、約 2-3 分鐘、約 3-4 分鐘、約 4-5 分鐘、約 5-6 分鐘、約 6-7 分鐘、約 7-8 分鐘、約 8-9 分鐘、約 9-10 分鐘、約 10-11 分鐘、約 11-12 分鐘、約 12-13 分鐘、約 13-14 分鐘、約 14-15 分鐘、約 15-16 分鐘、約 16-17 分鐘、約 17-18 分鐘、約 18-19 分鐘、約 19-20 分鐘、約 1-4 分鐘、約 4-8 分鐘、約 8-12 分鐘、約 12-16 分鐘、約 16-20 分鐘、約 1-10 分鐘、或約 10-20 分鐘。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間（例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等）處觀察到。

【0116】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可使例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，患者總體嚴重度印象（PGI-S）評分減少至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、約 1-10%、約 10-20%、約

20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、約 75-100%，至少約 0.1、至少約 0.5、至少約 1、至少約 1.5、至少約 2、至少約 2.5、至少約 3、至少約 3.5、約 0.1-0.5、約 0.5-1、約 1-1.5、約 1.5-2、約 2-2.5、約 2.5-3、約 3-3.5、或約 3.5-4。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間（例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等）處觀察到。

【0117】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可導致患者總體改變印象（PGI-C）評分為約 1-2、約 2-3、或約 3-4，或例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比減少至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、約 1-10%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、約 75-100%、至少約 0.5、至少約 1、至少約 2、至少約 3、至少約 4、至少約 5、約 0.5-1、約 1-2、約 2-3、約 3-4、約 4-5、或約 5-6。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間（例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等）處觀察到。

【0118】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可使得例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，漢密爾頓抑鬱評定量表（HAM-D）評分降低至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、約 1-10%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-

80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、或約 75-100%、至少約 1、至少約 2、至少約 3、至少約 4、至少約 5、至少約 6、至少約 7、至少約 8、至少約 9、至少約 10、至少約 11、至少約 12、至少約 13、至少約 14、至少約 15、至少約 16、至少約 17、至少約 18、至少約 19、至少約 20、至少約 21、至少約 22、至少約 23、至少約 30、至少約 40、約 1-2、約 2-3、約 3-4、約 4-5、約 5-6、約 6-7、約 7-8、約 8-9、約 9-10、約 10-11、約 11-12、約 12-13、約 13-14、約 14-15、約 15-16、約 16-17、約 17-18、約 18-19、約 19-20、約 20-21、約 21-22、約 22-23、約 23-27、約 27-30、約 30-35、約 35-40、約 40-45、約 45-50、約 1-4、約 4-8、約 8-12、約 12-16、約 16-20、約 20-24、約 24-30、約 30-40、約 40-50、約 1-12、約 12-24、約 24-36、或約 36-50。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間（例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等）處觀察到。

【0119】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可使例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，惡夢或令人不快的夢（例如頻繁的惡夢或頻繁的令人不快的夢）減少至少約 1%、至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、約 1-10%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、或約 75-100%。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間（例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等）處觀察到。患者可基於具有惡夢或令人不快的夢（例如頻繁的惡夢或頻繁的令人不快的夢）包括與發作性睡病（有或沒有猝倒）相關聯的惡夢或令人不快的夢（例如頻繁的惡夢或頻繁的令人不快的夢）的問題而被選擇進行治療。

【0120】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可使例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，幻覺減少至少約 1%、至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、約 1-10%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、或約 75-100%。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間（例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等）處觀察到。患者可基於具有幻覺（例如與發作性睡病（有或沒有猝倒）相關的幻覺）的問題而被選擇進行治療。

【0121】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可使例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，睡眠性麻痺減少至少約 1%、至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、約 1-10%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、或約 75-100%。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間（例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等）處觀察到。患者可基於具有睡眠性麻痺（例如與發作性睡病（有或沒有猝倒）相關聯的睡眠性麻痺）的問題而被選擇進行治療。

【0122】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可使例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、

安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，夜間睡眠失調減少至少約 1%、至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、約 1-10%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、或約 75-100%。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間（例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等）處觀察到。患者可基於具有夜間睡眠失調（例如與發作性睡病（有或沒有猝倒）相關聯的夜間睡眠失調）的問題而被選擇進行治療。

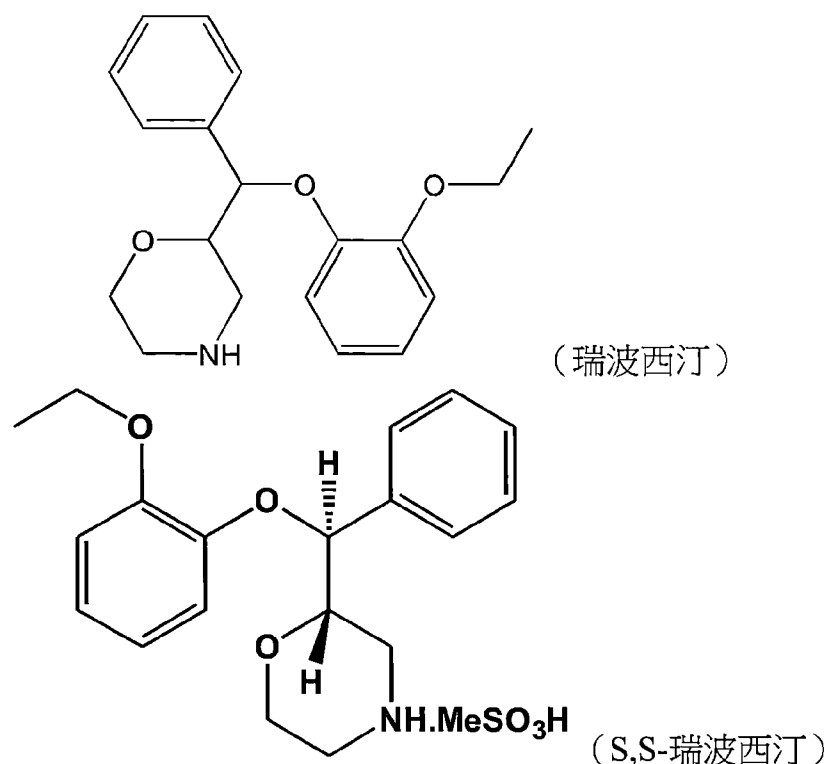
【0123】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可使例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，發作性睡病相關的事故減少至少約 1%、至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、約 1-10%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、或約 75-100%。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間（例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等）處觀察到。患者可基於具有發作性睡病（有或沒有猝倒）相關的事實的問題而被選擇進行治療。

【0124】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可使例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，發作性睡病相關的損傷減少至少約 1%、至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約

70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、約 1-10%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、或約 75-100%。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間（例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等）處觀察到。

【0125】 在一些實施方式中，施用抗抑鬱藥（包括去甲腎上腺素抑制劑，例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））可使例如與基線、安慰劑、或一些其他合適的對照物（包括活性對照物，例如興奮劑（例如哌醋甲酯、安非他明）、莫達非尼、阿莫達非尼、羥丁酸鈉、三環抗抑鬱藥、SSRI 或 SNRI）相比，發作性睡病相關的死亡事故減少至少約 1%、至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、約 1-10%、約 10-20%、約 20-30%、約 30-40%、約 40-50%、約 50-60%、約 60-70%、約 70-80%、約 80-90%、約 90-100%、約 1-25%、約 25-50%、約 50-75%、或約 75-100%。瑞波西汀治療的這種改善可以在例如 1 周、2 周、整體或任何其他相關時間（例如 1 個月、6 個月、1 年、2 年等）處觀察到。患者可基於處於發作性睡病相關的死亡事故（對於有或沒有猝倒的發作性睡病患者來說）的風險下而被選擇進行治療。

【0126】 瑞波西汀（具有如下所示的結構）（包括 S,S-瑞波西汀，例如具有如下所示的結構）是高度選擇性和有效的去甲腎上腺素再攝取抑制劑，其具有解決發作性睡病的關鍵症狀，例如猝倒或 EDS 的潛能。與習知的發作性睡病治療物不同，瑞波西汀不是受控物質。因此，用瑞波西汀治療將不受管制（scheduled）。



【0127】 除非另有說明，否則通過結構、名稱或任何其他方式對本文化合物（例如瑞波西汀）的任何提及，都包括藥學上可接受的鹽；游離酸或鹼；交替的固體形式，例如多晶型物、溶劑化物、水合物等；互變異構體；對映異構體；氘改性的化合物，例如氘改性的瑞波西汀；或在如本文所述使用所述化合物的條件下可快速轉化為本文所述化合物的任何化學物質。

【0128】 在一些實施方式中，瑞波西汀為鹽形式、游離鹼形式，或可含有過量（例如至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 97%、或至少 99%）的 (+)-瑞波西汀（也稱為 S,S-瑞波西汀或惡潑西汀）；或過量（例如至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 97%、或至少 99%）的 (-)-瑞波西汀。

【0129】 對於發作性睡病的治療，可以導致 1) 瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）血漿濃度的第一局部最大值和 2) 瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）血漿濃度的第二局部最大值的方式施用瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）。

【0130】 有許多可以導致瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）血漿濃度的第一局部最大值和瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）血漿濃度的第二局部最大值的方式施用瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的潛在途徑。本文所述的局部最大值是在感興趣的時間段內個體患者體內的血漿濃度的最大值，所述最大值不一定是 $C_{\text{最大}}$ 。局部最大值可低於或等於 $C_{\text{最大}}$ 。一種以導致瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）血漿濃度的第一局部最大值和瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）血漿濃度的第二局部最大值的方式施用瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的潛在途徑是施用含有瑞波西汀（包括瑞波西汀）的第一劑型，並在稍後的時間施用含有瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的第二劑型。以導致瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）血漿濃度的第一局部最大值和瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）血漿濃度的第二局部最大值的時間施用所述劑量。例如，可以在第一劑型後短於半天，例如在第一劑型後約 1-8 小時、約 8-12 小時、約 2-6 小時、約 1-2 小時、約 2-3 小時、約 3-4 小時、約 4-5 小時、約 5-6 小時、約 6-7 小時、約 7-8 小時、約 1-3 小時、約 2-4 小時、約 3-5 小時、約 4-6 小時、約 5-7 小時、約 6-8 小時、或約 7-10 小時，或在這些值中的任何值界定的範圍內的任何時間段施用第二劑型。

【0131】 另一種方法涉及施用包含第一釋放組分和第二釋放組分的單一劑型。第一釋放組分和第二釋放組分均包含瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）。

【0132】 在一些實施方式中，在一天中施用的第一劑型（是在該日中施用的唯一劑型，或是在該日中施用的兩種或更多種劑型中的第一劑型）是在醒來後不久，例如在從過夜睡眠中醒來的約 3 小時內、約 2 小時內、約 1.5 小時內、約 1 小時內、約 30 分鐘內或約 15 分鐘內施用的。

【0133】 對於在一天中施用的包含第一釋放組分和第二釋放組分的單一劑型，在口服施用該劑型後的約 0-30 分鐘、約 30-60 分鐘、約 60-90 分鐘、或約 90-120 分鐘，或在這些值中的任何值界定的範圍內的任何時間段，第一釋放組分可以釋放瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀），可以開始釋放瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀），或者可以導致瑞波西汀（包括 S,S-瑞

波西汀)血漿濃度的第一局部最大值。第二釋放組分可在第一釋放組分釋放瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀)後釋放瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀);或可在瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀)從第一釋放組分中首次釋放後的約 1-10 小時、約 2-6 小時、約 1-2 小時、約 2-3 小時、約 3-4 小時、約 4-5 小時、約 5-6 小時、約 6-7 小時、約 1-3 小時、約 2-4 小時、約 3-5 小時、約 4-6 小時、約 5-7 小時、約 6-8 小時、或約 7-10 小時後,或在瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀)血漿濃度的第一局部最大值之後,或在這些值中的任何值限制的範圍內的任何時間處導致瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀)血漿濃度的增加或瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀)血漿濃度的第二局部最大值。

【0134】 可以將第一釋放組分和第二釋放組分摻入到一種單一劑型(例如丸劑、片劑、膠囊劑、囊片或口香糖)內。在一個實施方式中,第一釋放組分將位於該劑型的外層中的一個中,並且第二釋放組分將位於同一劑型的內層中的一個中。

【0135】 在另一個實施方式中,第一釋放組分位於該劑型的第一層中,並且第二釋放組分位於同一劑型的第二層中。這兩層是不同的,並且可以與彼此接觸或可以不與彼此接觸。在一些實施方式中,這兩個層彼此堆疊,並且以雙層結構(例如,這兩個層的最大表面彼此接觸,或者所述層與所述層的其他尺寸相比較薄)物理結合。在一些實施方式中,這兩個層放置為彼此相鄰,並且以雙層結構(例如,其中所述層與所述層的其他尺寸相比較厚)物理結合。

【0136】 在另一個實施方式中,第一釋放組分和第二釋放組分可以以它們自身的特定顆粒、粒子等形式單獨構建,其中第一釋放組分粒子被配製為在第二釋放組分粒子釋放瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀)之前釋放瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀),並且其中第一釋放組分粒子和第二釋放組分粒子兩者被一起組合成單一劑型,例如膠囊劑、丸劑、片劑、囊片、口香糖等,並且這兩種釋放組分可以彼此物理結合或可以不彼此物理結合。

【0137】 在一些實施方式中,瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀)的第一局部最大血漿濃度出現在施用單一劑型或第一劑型後的約 1-30 分鐘、

約 30-60 分鐘、約 1-2 小時、約 2-3 小時或約 3-4 小時，或在這些值中的任何值界定的範圍內的任何時間處。通常，瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的第二局部最大血漿濃度出現在瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的第一局部最大血漿濃度後短於半天，例如約 1-10 小時、約 1-2 小時、約 2-6 小時、約 2-3 小時、約 3-4 小時、約 4-5 小時、約 5-6 小時、約 6-7 小時、約 7-8 小時、約 1-3 小時、約 2-4 小時、約 3-5 小時、約 4-6 小時、約 5-7 小時、約 6-8 小時、或約 7-10 小時，或在這些值中的任何值界定的範圍內的任何時間段。

【0138】 對於含有第一釋放組分和第二釋放組分的劑型，第一釋放組分與瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）血漿濃度的第一局部最大值相關，因為第一釋放組分釋放的瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）促成了瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）血漿濃度的第一局部最大值。例如，第一釋放組分可以比第二釋放組分更快或更迅速地釋放瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀），使得促成瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的第一局部最大血漿濃度的大多數瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）是從第一釋放組分釋放的。

【0139】 對於含有第一釋放組分和第二釋放組分的劑型，第二釋放組分與瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）血漿濃度的第二局部最大值相關，因為第二釋放組分釋放的瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）促成了瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）血漿濃度的第二局部最大值。例如，第二釋放組分可以延遲其瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的釋放，使得當瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）血漿濃度在第一局部最大值之後正在降低時，第二釋放組分釋放足量的瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）以再次增加瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）血漿濃度，以便達到瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）血漿濃度的第二局部最大值。

【0140】 對於含有第一釋放組分和第二釋放組分的劑型，第一釋放組分中可以存在任何合適量的瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀），例如約 1-10 mg、約 0.1-2 mg、約 0.5-1.5 mg、約 1-2 mg、約 1.5-2.5 mg、約 2-3 mg、約 2.5-3.5 mg、約 3-4 mg、約 3.5-4.5 mg、約 4-5 mg、約 4.5-5.5 mg、

約 5-6 mg、約 6-7 mg、約 7-8 mg、約 8-9 mg、約 9-10 mg、約 1-3 mg、約 2-4 mg、約 3-5 mg、約 4-6 mg、約 5-7 mg、約 7-10 mg、約 4 mg、約 5 mg、約 0.0003-0.006 mmol、約 0.006-0.009 mmol、約 0.009-0.012 mmol、約 0.012-0.015 mmol、約 0.015-0.018 mmol、約 0.018-0.021 mmol、約 0.021-0.024 mmol、約 0.024-0.027 mmol、約 0.027-0.03 mmol、約 0.03-0.033 mmol，或在由這些值中的任何值界定的範圍內的任何量。

【0141】 對於含有第一釋放組分和第二釋放組分的劑型，第二釋放組分中可以存在任何合適量的瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀），例如約 0.1-2 mg、約 0.5-1.5 mg、約 1-3 mg、約 1-2 mg、約 1.5-2.5 mg、約 2-3 mg、約 2.5-3.5 mg、約 3-4 mg、約 2-4 mg、約 3-5 mg、約 3.5-4.5 mg、約 4-5 mg、約 4.5-5.5 mg、約 5-6 mg、約 4-6 mg、約 6-7 mg、約 7-8 mg、約 8-9 mg、約 9-10 mg、約 5-7 mg、約 7-10 mg、約 4 mg、約 5 mg、約 0.0003-0.006 mmol、約 0.006-0.009 mmol、約 0.009-0.012 mmol、約 0.012-0.015 mmol、約 0.015-0.018 mmol、約 0.018-0.021 mmol、約 0.021-0.024 mmol、約 0.024-0.027 mmol、約 0.027-0.03 mmol、約 0.03-0.033 mmol，或在由這些值中的任何值界定的範圍內的任何量。

【0142】 在一些實施方式中，第一釋放組分可以比第二釋放組分含有更多的瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀），例如比第二釋放組分多約 10-20%、多約 20-30%、或多約 30-40%瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）。

【0143】 雖然上述給出的投配方案在許多情況下可為有用的，但是每日投配方案可與上述投配方案不同。例如，可以施用每天一次的劑量。可以以任何合適的途徑施用每日兩次劑量，例如在早上和晚上、以上述方式、或一些其他途徑。

【0144】 在一些實施方式中，瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的日劑量可為約 0.5-1 mg、約 1-1.5 mg、約 1.5-2 mg、約 1-2 mg、約 2-3 mg、約 3-4 mg、約 4-5 mg、約 5-6 mg、約 6-7 mg、約 7-8 mg、約 8-9 mg、約 9-10 mg、約 10-11 mg、約 11-12 mg、約 12-13 mg、約 13-14 mg、約 14-15 mg、約 15-16 mg、約 16-17 mg、約 2-5 mg、約 5-8 mg、約 8-11 mg、約 11-

14 mg、約 14-17 mg、約 17-20 mg、約 8-10 mg、約 8-12 mg、約 0.0015-0.003 mmol、約 0.003-0.0045 mmol、約 0.0045-0.006 mmol、約 0.003-0.006 mmol、約 0.006-0.009 mmol、約 0.009-0.012 mmol、約 0.012-0.015 mmol、約 0.015-0.018 mmol、約 0.018-0.021 mmol、約 0.021-0.024 mmol、約 0.024-0.027 mmol、約 0.027-0.03 mmol、約 0.03-0.033 mmol、約 0.033-0.036 mmol、約 0.036-0.039 mmol、約 0.039-0.042 mmol、約 0.042-0.045 mmol、約 0.045-0.048 mmol、約 0.048-0.051 mmol、約 0.051-0.054 mmol、約 0.054-0.057 mmol、約 0.057-0.06 mmol、約 0.06-0.063 mmol、約 0.063-0.066 mmol、約 0.066-0.069 mmol、約 0.006-0.01 mmol、約 0.01-0.02 mmol、約 0.02-0.03 mmol、約 0.03-0.04 mmol、約 0.04-0.05 mmol、約 0.05-0.06 mmol、約 0.06-0.07 mmol、或約 0.07-0.08 mmol。日劑量是指單日內施用的瑞波西汀的總量。可以施用日劑量持續至少約 1 周、至少約 2 周、至少約 3 周、至少約 4 周、至少約 5 周、至少約 6 周、至少約 7 周、至少約 8 周、至少約 9 周、至少約 10 周、至少約 11 周、至少約 12 周、至少 4 個月、至少 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少 1.5 年、至少 2 年、至少約 3 年、至少約 4 年、至少約 5 年、至少約 10 年、至少約 20 年或更長時間。在一些實施方式中，施用日劑量持續長達約 6 個月、長達約 1 年、長達約 2 年、長達約 5 年、長達約 10 年、長達約 20 年、長達約 40 年、長達約 60 年、或長達約 90 年。

【0145】 瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的劑量可以隨著時間推移（例如持續 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天或 7 天）逐漸增加至維持劑量，該維持劑量為每天給予的總劑量（例如，10 mg 維持劑量可以是每天一次的 10 mg 劑量，早上 6 mg 劑量和下午 4 mg 劑量，或者每天兩次給予 5 mg 劑量以實現每天總共 10 mg）。在一些實施例中，維持劑量可為 2-3 mg、約 3-4 mg、約 4-5 mg、約 5-6 mg、約 6-7 mg、約 7-8 mg、約 8-9 mg、約 9-10 mg、約 10-11 mg、約 11-12 mg、約 12-13 mg、約 13-14 mg、約 14-15 mg、約 15-16 mg、約 16-17 mg、約 2-5 mg、約 5-8 mg、約 8-11

mg、約 11-14 mg、約 14-17 mg、約 17-20 mg、約 8-10 mg、約 8-12 mg、約 0.006-0.009 mmol、約 0.009-0.012 mmol、約 0.012-0.015 mmol、約 0.015-0.018 mmol、約 0.018-0.021 mmol、約 0.021-0.024 mmol、約 0.024-0.027 mmol、約 0.027-0.03 mmol、約 0.03-0.033 mmol、約 0.033-0.036 mmol、約 0.036-0.039 mmol、約 0.039-0.042 mmol、約 0.042-0.045 mmol、約 0.045-0.048 mmol、約 0.048-0.051 mmol、約 0.051-0.054 mmol、約 0.054-0.057 mmol、約 0.057-0.06 mmol、約 0.06-0.063 mmol、約 0.063-0.066 mmol、約 0.066-0.069 mmol、約 0.006-0.01 mmol、約 0.01-0.02 mmol、約 0.02-0.03 mmol、約 0.03-0.04 mmol、約 0.04-0.05 mmol、約 0.05-0.06 mmol、約 0.06-0.07 mmol、或約 0.07-0.08 mmol。在一些實施方式中，第一劑量（例如在早上施用的第一劑量），可以比一天中施用的第二劑量（例如在下午施用的第二劑量）含有更多的瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）。例如，該天的第一劑量（例如在早上施用的第一劑量），可以具有比該日的第二劑量（例如在下午施用的第二劑量）多約 10-20%、多約 20-30%、或多約 30-40%的瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）。可以施用維持劑量持續至少約 1 周、至少約 2 周、至少約 3 周、至少約 4 周、至少約 5 周、至少約 6 周、至少約 7 周、至少約 8 周、至少約 9 周、至少約 10 周、至少約 11 周、至少約 12 周、至少 4 個月、至少 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少 1.5 年、至少 2 年、至少約 3 年、至少約 4 年、至少約 5 年、至少約 10 年、至少約 20 年或更長時間。在一些實施方式中，施用維持劑量持續長達約 6 個月、長達約 1 年、長達約 2 年、長達約 5 年、長達約 10 年、長達約 20 年、長達約 40 年、長達約 60 年、或長達約 90 年。

【0146】 在一些實施方式中，患者在兩周的時段內接受約 110-130 mg 的瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）。

【0147】 在一些實施方式中，第一釋放組分提供瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的速釋。在一些實施方式中，第一釋放組分提供瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的延遲釋放。在一些實施方式中，第一釋放組分提

供瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的緩釋。

【0148】 在一些實施方式中，第二釋放組分提供瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的速釋。在一些實施方式中，第二釋放組分提供瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的延遲釋放。在一些實施方式中，第二釋放組分提供瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的緩釋。

【0149】 在一些實施方式中，第一釋放組分提供瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的速釋，並且第二釋放組分提供瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的延遲釋放。在一些實施方式中，第一釋放組分提供瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的速釋，並且第二釋放組分提供瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的緩釋。

【0150】 關於其中以含有瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的第一劑型和含有瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的第二劑型施用瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的方法，第一劑型中可存在任何合適量的瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀），例如約 1-10 mg、約 0.1-1 mg、約 0.1-2 mg、約 0.5-1.5 mg、約 1-3 mg、約 1-2 mg、約 1.5-2.5 mg、約 2-3 mg、約 2.5-3.5 mg、約 3-4 mg、約 3.5-4.5 mg、約 4-5 mg、約 4.5-5.5 mg、約 5-6 mg、約 6-7 mg、約 7-8 mg、約 8-9 mg、約 9-10 mg、約 2-4 mg、約 3-5 mg、約 4-6 mg、約 5-7 mg、約 7-10 mg、約 4 mg、約 5 mg、約 0.0003-0.006 mmol、約 0.006-0.009 mmol、約 0.009-0.012 mmol、約 0.012-0.015 mmol、約 0.015-0.018 mmol、約 0.018-0.021 mmol、約 0.021-0.024 mmol、約 0.024-0.027 mmol、約 0.027-0.03 mmol、約 0.03-0.033 mmol，或在由這些值中的任何值界定的範圍內的任何量。

【0151】 關於其中以含有瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的第一劑型和含有瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的第二劑型施用瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的方法，第二劑型中可存在任何合適量的瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀），例如約 0.1-1 mg、約 0.1-2 mg、約 0.5-1.5 mg、約 1-3 mg、約 1-2 mg、約 1.5-2.5 mg、約 2-3 mg、約 2.5-3.5 mg、約 3-4 mg、約 3.5-4.5 mg、約 4-5 mg、約 4.5-5.5 mg、約 5-6 mg、約 6-7 mg、約 7-8 mg、

約 8-9 mg、約 9-10 mg、約 2-4 mg、約 3-5 mg、約 4-6 mg、約 5-7 mg、約 7-10 mg、約 4 mg、約 5 mg、約 0.0003-0.006 mmol、約 0.006-0.009 mmol、約 0.009-0.012 mmol、約 0.012-0.015 mmol、約 0.015-0.018 mmol、約 0.018-0.021 mmol、約 0.021-0.024 mmol、約 0.024-0.027 mmol、約 0.027-0.03 mmol、約 0.03-0.033 mmol，或在由這些值中的任何值界定的範圍內的任何量。

【0152】 在一些實施方式中，第一劑型可以比第二劑型含有更多的瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀），例如比第二劑型多約 10-20%、多約 20-30%、或多約 30-40%瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）。

【0153】 在一些實施方式中，第一劑型提供瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的速釋。在一些實施方式中，第一劑型提供瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的延遲釋放。在一些實施方式中，第一劑型提供瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的緩釋。

【0154】 在一些實施方式中，第二劑型提供瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的速釋。在一些實施方式中，第二劑型提供瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的延遲釋放。在一些實施方式中，第二劑型提供瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的緩釋。

【0155】 對於含有第一釋放組分和第二釋放組分兩者的單一劑型，在一些實施方式中，在從過夜睡眠中醒來的兩小時內施用單一劑量。

【0156】 對於其中給予多於一種劑型的一些實施方式，可以在從過夜睡眠中醒來的兩小時內施用第一劑型。

【0157】 有許多因素可影響藥物（例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））在人體中被完全吸收和/或達到最大血漿濃度所需的總時間。這些因素中一些包括人患者的年齡、體重、性別、應激水平、胃內容物、胃 pH 水平，以及其他藥物的存在。達到藥物（例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））的最大血漿濃度所需的時間也可能受該日中服用該藥物（例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））的時間和人類患者的身體活動水平的影響。另一個可影響達到藥物（例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））的最大血

漿濃度所需的時間的因素是在該藥物（例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））上是否存在控釋包衣。

【0158】 控釋包括：藥物（例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））在某一時間或在身體的某個區域處的速釋（immediate release）；藥物的延遲釋放（delayed release）；藥物在某一時間或體內的某一位置處的緩釋（sustained release）；或藥物（例如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））的延時釋放（extended release）。

【0159】 瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）通常在人患者中被迅速吸收，在約 2-4 小時內達到最大血漿濃度。為了實現達到最大血漿濃度所需的時間的延遲，可以採用控釋塗層或混合物。

【0160】 延遲釋放是通用的藥物遞送術語，其描述了這樣的口服藥物形式，所述口服藥物形式不會立即在患者的口腔或胃中釋放其活性藥物組分。雖然可能有許多途徑來實現延遲釋放，但是瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的延遲釋放可以通過用吞咽時不立即溶解的包衣或層（例如內部控釋包衣）完全或部分包圍瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）（例如在第二釋放組分中）來實現。例如，包衣或層的材料可以在胃中緩慢溶解，和/或通過化學反應（例如通過水解）在胃中緩慢崩解，直到該層不再能阻止瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）與胃液接觸。

【0161】 在一些實施方式中，延遲釋放包衣確保遞送通過胃並且進入腸內。一旦進入十二指腸，包衣就可開始分解並開始釋放瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）。在一些情況下，瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）可以在十二指腸中完全釋放。在一些實施方式中，瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）可以部分在十二指腸中釋放，並且部分在空腸中釋放。在一些情況下，瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）可以在空腸中完全釋放。在一些情況下，瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）可以部分在空腸中釋放，並且部分在髂骨中釋放。在一些情況下，瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）可以在髂骨中完全釋放。在一些情況下，瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）可以在十二指腸、空腸和髂骨中部分釋放。在一些實施方式中，瑞波西汀（包括

S,S-瑞波西汀) 可以部分在脛骨中釋放，並且部分在結腸中釋放。在一些情況下，瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀) 可以在結腸中完全釋放。

【0162】 延遲釋放的時間，例如在第一瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀) 組分與第二瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀) 組分釋放之間的時間，可以通過使用在消化系統中或多或少緩慢溶解或崩解的材料、調節包衣層或包衣材料的厚度(例如較厚的層將提供較長的時間)和/或通過使用特性對 pH 敏感的材料來調節。例如，對酸性 pH 不太穩定或在酸性 pH 下更易溶解的材料，在胃中可更快地溶解或崩解，因為胃 pH 低於腸中的 pH。相反地，由於劑型傳輸通過胃腸道所耗費的時間，在低 pH 下穩定，但在較高 pH 下不太穩定的材料可能會稍後溶解或崩解。

【0163】 含有瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀) 的控釋製劑可以用一種或多種功能性或非功能性包衣進行包衣。功能性包衣的示例包括控釋聚合物包衣(即控釋包衣)、防潮包衣、腸溶聚合物包衣等。

【0164】 取決於劑型的結構，控釋聚合物可用於緩釋或延遲釋放。例如，將瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀) 散佈在控釋聚合物中的各處可提供緩釋，因為只要所述聚合物存在於胃腸道中，所述藥物就會被釋放。延遲釋放可以通過產生屏障(例如包衣)來實現，所述屏障旨在持續較短的時間(例如小於 12 小時、小於 10 小時、小於 6 小時、小於 3 小時等)，從而當屏障被穿透時，瑞波西汀(包括 S,S-瑞波西汀) 被自由釋放。屏障的厚度可以用來控制延遲時間。

【0165】 可以使用任何合適的控釋聚合物，例如丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物及其各種酯，例如甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、甲基丙烯酸氰基乙酯、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷基胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸)(酸酐)、聚丙烯醯胺、聚(甲基丙烯酸酸酐)和甲基丙烯酸縮水甘油酯共聚物。

【0166】 其他合適的控釋聚合物包括可聚合的季銨化合物，例如丙烯酸和甲基丙烯酸的季銨化氨基烷基酯和氨基烷基醯胺，例如 β-甲基丙

烯鹽氧基乙基三甲銨甲基硫酸鹽、 β -丙烯鹽氧基丙基三甲基氯化銨和三甲基氨基甲基丙烯鹽胺甲基硫酸鹽。季銨原子也可為雜環的一部分，如在甲基丙烯鹽氧基乙基甲基嗎啉氯化物或對應的嘓啶鎂鹽中，或者它可以通過含有雜原子的基團（諸如聚乙二醇醚基團）與丙烯酸基團或甲基丙烯酸基團連接。其他合適的可聚合季銨化合物包括季銨化的乙烯基取代的氮雜環，例如甲基-乙烯基吡啶鹽、季銨化的氨基羧酸的乙烯基酯、苯乙烯基三烷基銨鹽等。其他可聚合的季銨化合物包括苄基二甲基銨乙基-甲基丙烯酸酯氯化物、二乙基甲基銨乙基-丙烯酸酯和-甲基丙烯酸酯甲基硫酸鹽、N-三甲銨丙基甲基丙烯鹽胺氯化物，以及 N-三甲銨-2,2-二甲基丙基-1-甲基丙烯酸酯氯化物。

【0167】 延遲釋放也可以通過使用針對特定 pH 的控釋聚合物來實現，其中應理解，通過適當的禁食或進食，特定的 pH 可以對應於施用後的特定時間。

【0168】 對於一些控釋聚合物，丙烯酸或甲基丙烯酸聚合物包括一種或多種甲基丙烯酸銨共聚物。甲基丙烯酸銨共聚物（諸如由 Evonik 以商標 EUDRAGIT® RS 和 RL 出售的那些）是丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的全聚合共聚物，所述全聚合共聚物具有低含量的季銨基團。銨基團附加到甲基丙烯酸酯的酯部分（作為 2-三甲基銨-乙酯）。這些聚合物中的荷電銨基團使它們不溶並且高度可滲透，並且具有 pH 非依賴性溶脹。這些特性使得這些聚合物可用於包衣藥物的定制的、時間上受控的釋放。為了獲得給定治療活性劑（諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀））的理想溶解特性，可以摻入兩種或更多種具有不同物理特性的甲基丙烯酸銨共聚物。例如，已知通過改變含有季銨基團的預聚合材料與含有非荷電的中性甲基丙烯酸酯或丙烯酸酯的預聚合材料的摩爾比，可以修正所得包衣的滲透性。

【0169】 在其他實施方式中，控釋包衣還包括滲透性為 pH 依賴性的聚合物，例如由甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯合成的陰離子聚合物。此類聚合物為可商購獲得的，例如以商品名 EUDRAGIT® L 和 EUDRAGIT® S 從 Evonik 獲得。已知游離羧基與酯之比在 EUDRAGIT® L 中為 1:1，並

且在 EUDRAGIT® S 中為 1:2。EUDRAGIT® L 不溶於酸和純水，但在高於 pH 5.0 時變得越來越有滲透性。這使得 EUDRAGIT® L 適合於在小腸的十二指腸和空腸中靶向釋放包衣的藥物，例如包衣的瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）。因此，相對於未包衣或速釋的藥物（例如第一釋放組分中的瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）），EUDRAGIT® L 包衣的藥物可實現約 30 分鐘至約 1 小時、約 1-1.5 小時、約 1.5-2 小時、約 2-2.5 小時、約 2.5-3 小時或約 3.5-4 小時的最大血漿濃度延遲。

【0170】 UDRAGIT® S 與 EUDRAGIT® L 類似，不同之處在於其 在高於 pH 7 時變得越來越有滲透性。這使得 EUDRAGIT® S 適合於在小腸的回腸中以及在結腸中靶向釋放包衣的藥物，例如包衣的瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）。因此，相對於未包衣或速釋的藥物（例如第一釋放組分中的瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）），EUDRAGIT® S 包衣的藥物可實現約 1-2 小時、約 2-3 小時、約 3-4 小時、約 4-5 小時、約 5-6 小時、約 6-7 小時、約 7-8 小時、約 8-9 小時、或約 9-10 小時的最大血漿濃度延遲。

【0171】 疏水性丙烯酸聚合物包衣也可以包括基於甲基丙烯酸二甲氨基乙酯和中性甲基丙烯酸酯的聚合物（例如 EUDRAGIT® E，可從 Evonik 商購獲得）。EUDRAGIT® E 不溶於唾液中（使得其可用於掩蔽味道和臭味），但可溶於 pH 為 5 或更低的胃液中，這提供了藥物在胃中的速釋。在口服施用該劑型後的約 0-30 分鐘、30-60 分鐘、60-90 分鐘、或 90-120 分鐘，或在這些值中的任何值界定的範圍內的任何時間段，被 EUDRAGIT® E 包衣包圍的瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）可以釋放瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀），可以開始釋放瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀），或者可以導致瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）血漿濃度的第一局部最大值。

【0172】 疏水性丙烯酸聚合物包衣可包含基於聚甲基丙烯酸酯的中性共聚物，例如可從 Evonik 商購獲得的 EUDRAGIT® NE（NE=中性酯）。EUDRAGIT® NE 30D 漆膜不溶於水和消化液，但為可滲透和可溶脹的，從而為時間上受控的釋放提供了另一選項。EUDRAGIT® NE 具有

pH 非依賴性緩釋效應，該效應可在一段時間內釋放藥物（諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）），或可使釋放延遲一段時間，其中釋放或延遲的時間為約 1-24 小時、約 1-18 小時、約 1-12 小時、約 1-8 小時、或約 1-6 小時。

【0173】 在一些實施方式中，控釋包衣包含含有 2:1 比率的丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的聚合物（KOLLICOAT® EMM 30 D，BASF）。KOLLICOAT® EMM 30 D 具有 pH 非依賴性緩釋效應，該效應可在一段時間內釋放藥物（諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）），或可使釋放延遲一段時間，其中釋放或延遲的時間為約 1-24 小時、約 1-18 小時、約 1-12 小時、約 1-8 小時、或約 1-6 小時。

【0174】 在一些實施方式中，控釋包衣包含用聚乙烯吡咯烷酮和十二烷基硫酸鈉穩定化的聚乙酸乙烯酯，例如 KOLLICOAT® SR30D（BASF）。可以通過改變包衣中所包含的不同丙烯酸樹脂漆的相對量來改變溶解特性。此外，通過改變可聚合滲透增強劑（例如，季銨化合物）與中性甲基丙烯酸酯的摩爾比，可以改變所得包衣的滲透特性（其影響溶解特性）。KOLLICOAT® SR30D 是另一種具有 pH 非依賴性緩釋效應的包衣，該效應可在一段時間內釋放藥物（諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）），或可使釋放延遲一段時間，其中釋放或延遲的時間為約 1-24 小時、約 1-18 小時、約 1-12 小時、約 1-8 小時、約 1-6 小時、約 1-4 小時、或約 1-2 小時。

【0175】 在一些實施方式中，控釋包衣包含乙基纖維素，所述乙基纖維素可以用作使用前在有機溶劑中增溶的乾聚合物（例如 ETHOCEL™, Dow Chemical Company），或者作為水性分散體。一種合適的商購可得的乙基纖維素水性分散體為 Aquacoat®（Danisco）。Aquacoat® ECD（乙基纖維素水性分散體）、Aquacoat® ARC（耐醇的乙基纖維素水性分散體）和 Aquacoat® CPD（醋酸纖維素鄰苯二甲酸酯水性分散體）都是商購可得的控釋包衣。乙基纖維素的另一種合適的水性分散體是作為 Surelease®（Colorcon, Inc.）商購可得的。該產品可通過在製造

過程期間向分散體中摻入增塑劑來製備。可以將聚合物、增塑劑（例如癸二酸二丁酯）和穩定劑（例如油酸）的熱熔體混合並製備成均勻的混合物，然後用鹼性溶液稀釋該混合物以獲得可直接施加到基材上的水性分散體。這些包衣具有 pH 非依賴性緩釋效應，該效應可在一段時間內釋放藥物（諸如瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）），或可使釋放延遲一段時間，其中釋放或延遲的時間為約 1-24 小時、約 1-18 小時、約 1-12 小時、約 1-8 小時、約 1-6 小時、約 1-4 小時、或約 1-2 小時。

【0176】 可用於控釋包衣中的聚合物的其他示例包括醋酸纖維素鄰苯二甲酸酯、醋酸纖維素三馬來酸酯、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羥丙基醋酸甲基纖維素琥珀酸酯、聚乙烯醇鄰苯二甲酸酯、蟲膠、水凝膠和凝膠形成材料，例如羧乙基聚合物、海藻酸鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、羧甲基澱粉鈉、聚乙烯醇、羥乙基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、明膠、澱粉、以及基於纖維素的交聯聚合物（其中交聯度低至促進水的吸附和聚合物基質的膨脹）、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、交聯澱粉、微晶纖維素、幾丁質、支鏈澱粉、膠原蛋白、酪蛋白、瓊脂、阿拉伯樹膠、羧甲基纖維素鈉、（可溶脹的親水聚合物）聚(甲基丙烯酸羥烷基酯)（分子量為 5 k 至 5000 k）、聚乙烯吡咯烷酮（分子量為 10 k 至 360 k）、陰離子和陽離子水凝膠、玉米蛋白、聚醯胺、具有低乙酸酯殘留的聚乙烯醇、瓊脂與羧甲基纖維素的可溶脹混合物、馬來酸酐與苯乙烯、乙烯、丙烯或異丁烯的共聚物、果膠（分子量為 30 k 至 300 k）、多糖諸如瓊脂、阿拉伯膠、刺梧桐膠、黃耆膠、藻膠和瓜爾膠、聚丙烯醯胺、POLYOX®聚氧乙烯（分子量為 100 k 至 5000 k，Dow）、AQUA KEEP®丙烯酸酯聚合物（主要由丙烯酸聚合物、鈉鹽組成）、聚葡萄糖的二酯、交聯聚乙烯醇和聚 N-乙基-2-吡咯烷酮，親水聚合物諸如多糖、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉或鈣、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、硝基纖維素、羧甲基纖維素、纖維素醚、甲基乙基纖維素、乙基羥乙基纖維素、醋酸纖維素、丁酸纖維素、丙酸纖維素、明膠、澱粉、麥芽糊精、支鏈澱粉、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚醋酸乙烯酯、

甘油脂肪酸酯、聚丙烯醯胺、聚丙烯酸、天然樹膠、卵磷脂、果膠、海藻酸鹽、海藻酸氨、海藻酸鈉、海藻酸鈣、海藻酸鉀、丙二醇海藻酸鹽、瓊脂和樹膠例如阿拉伯膠、刺梧桐膠、刺槐豆膠、黃蓍膠、角叉菜膠、瓜爾膠、黃原膠、硬葡聚糖，以及它們的混合物和共混物。

【0177】 在一些實施方式中，將瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的劑型用聚合物包衣，以促進胃腸道內的黏膜黏附。可用於黏膜黏附的聚合物的非限制性示例包括羧甲基纖維素、聚丙烯酸、Carbopol™（Lubrizol）、聚卡波非、明膠以及其他天然或合成的聚合物。

【0178】 本發明的聚合物包衣可以是所述包衣中的任何一種，或者可以是所述包衣中的兩種或更多種包衣的組合，以實現瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）釋放的所需釋放特性。

【0179】 除了本文所述的改進的釋放劑型之外，還可以使用本領域技術人員已知的其他改進的釋放技術來實現本發明的改進的釋放製劑，即當施用於（例如口服或通過其他施用模式施用於）人患者時提供本文所述的藥物的平均 $T_{\text{最大}}$ 和/或其他藥代動力學參數的製劑。此類製劑可以製成本領域技術人員已知的合適的片劑或多微粒製劑形式的改進的釋放口服製劑。在任一種情況下，該改進的釋放劑型可任選地包含控釋載體，該控釋載體與藥物一起摻入基質中，或者作為控釋包衣施用。

【0180】 包含有效量的瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的任何劑型還可包含黏合劑、潤滑劑和其他常規惰性賦形劑。

【0181】 黏合劑（有時也稱為膠黏劑）可以添加到藥物-填充劑混合物中，以增加顆粒和片劑在形成期間的機械強度。可以將黏合劑以以下不同方式添加到製劑中：（1）作為乾粉，該乾粉在濕團聚之前與其他成分混合，（2）作為溶液，該溶液在濕團聚期間用作團聚液體，並且被稱為溶液黏合劑，以及（3）作為乾粉，該乾粉在壓實之前與其他成分混合。在這種形式下，黏合劑被稱為乾式黏合劑。溶液黏合劑是將黏合劑摻入顆粒中的常用途徑。在某些實施方式中，在片劑中使用的黏合劑為溶液黏合劑的形式。有用的黏合劑的非限制性示例包括氫化植物油、蓖麻油、石蠟、

高級脂肪醇、高級脂肪酸、長鏈脂肪酸、脂肪酸酯、蠟狀物質諸如脂肪醇、脂肪酸酯、脂肪酸甘油酯、氫化脂肪、烴、正常蠟、硬脂酸、硬脂醇、具有烴主鏈的疏水和親水聚合物，以及它們的混合物。水溶性聚合物黏合劑的具體示例包括改性澱粉、明膠、聚乙烯吡咯烷酮、纖維素衍生物（例如羥丙基甲基纖維素（Hydroxypropyl Methylcellulose，HPMC）和羥丙基纖維素（Hydroxypropyl Cellulose，HPC））、聚乙烯醇，以及它們的混合物。可以存在任何合適量的黏合劑，例如按片劑乾重計約 0.5-5 重量%、約 5-10 重量%、約 10-15 重量%、約 15-20 重量%、約 20-25 重量%、約 0.5-25 重量%、約 0.5-15 重量%、約 1-6 重量%、或約 3 重量%。在一些實施方式中，黏合劑為聚乙烯醇。

【0182】 可將潤滑劑添加到藥物製劑中，以減少片劑製造期間固體與模具壁之間發生的任何摩擦。壓片期間的高摩擦可導致一系列問題，包括不適當的片劑品質（片劑在彈出期間被壓蓋或甚至破碎，以及片劑邊緣上有豎直劃痕）並且甚至可能使生產停止。因此，可以將潤滑劑添加到片劑製劑中。有用的潤滑劑的非限制性示例包括山嶺酸甘油酯、硬脂酸、氫化植物油（例如氫化棉籽油（STEROTEX®）、氫化大豆油（STEROTEX® HM）以及氫化大豆油和蓖麻蠟（STEROTEX® K）、硬脂醇、亮氨酸、聚乙二醇（MW 為 1450，合適地為 4000 以及更高）、硬脂酸鎂、單硬脂酸甘油酯、硬脂酸、聚乙二醇、環氧乙烷聚合物（例如，可以註冊商標 CARBOWAX®從 Union Carbide, Inc., Danbury, Conn.獲得）、月桂基硫酸鈉、月桂基硫酸鎂、油酸鈉、硬脂醯富馬酸鈉、DL-亮氨酸、膠體二氧化矽、它們的混合物，以及本領域已知的其它物質。在一些實施方式中，潤滑劑是山嶺酸甘油酯（例如，COMPRITOL® 888）。可以存在任何合適量的黏合劑，例如按片劑乾重計約 0.5-5 重量%、約 5-10 重量%、約 10-15 重量%、約 15-20 重量%、約 20-25 重量%、約 0.5-25 重量%、約 0.5-15 重量%、約 1-6 重量%、或約 3 重量%。

【0183】 在一些實施方式中，每天一次或每天兩次施用瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）持續至少約 3 周、至少約 4 周、至少約 5 周、至少

約 6 周、至少約 7 周、至少約 8 周、至少約 9 周、至少約 10 周、至少約 11 周、至少約 12 周、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少 1.5 年、至少 2 年、至少約 3 年、至少約 4 年、至少約 5 年、約 0.1-5 年、約 5-10 年、至少約 10 年、約 10-15 年、至少約 15 年、約 15-20 年、至少約 20 年或更長時間。在一些實施方式中，施用瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）持續長達約 6 個月、長達約 1 年、長達約 2 年、長達約 5 年、長達約 10 年、長達約 20 年、長達約 40 年、長達約 60 年、或長達約 90 年。

【0184】 用於含有約 5-10 mg 瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）的劑型的有用組合物的示例（不試圖限制本發明的範圍）顯示在下表 1 中：

表 1.瑞波西汀劑型的示例

組分	量（重量/重量）
瑞波西汀或 S,S-瑞波西汀	30-70%
潤滑劑	1-10%
稀釋劑	20-70%
崩解劑	1-10%

【0185】 用瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）以本文所述的劑型治療猝倒型發作性睡病可能不具有與習知治療選項一樣的顯著副作用。用瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）以本文所述的劑型治療猝倒型發作性睡病可在哺乳動物例如人中被很好地耐受。

【0186】 一些實施方式包括一種試劑盒，所述試劑盒包含含有一個或多個單位劑型（例如，約 1-30 個、約 30-60 個、約 60-90 個、約 90-120 個、約 120-180 個、約 180-360 個或約 360-720 個單位劑型）的藥物組合物，其中一個單位劑型包含約 0.1-5 mg 的瑞波西汀（包括 S,S-瑞波西汀）；以及所述藥物組合物治療發作性睡病的使用說明。

【0187】 一些實施方式包括一種試劑盒，所述試劑盒包含含有一個或多個單位劑型（例如，約 1-30 個、約 30-60 個、約 60-90 個、約 90-

120 個、約 120-180 個、約 180-360 個或約 360-720 個單位劑型) 的藥物組合物，其中一個單位的劑型包含約 5-10 mg 的瑞波西汀 (包括 S,S-瑞波西汀)；以及所述藥物組合物治療發作性睡病的使用說明。

【0188】 一些實施方式包括一種試劑盒，所述試劑盒包含含有一個或多個單位劑型 (例如，約 1-30 個、約 30-60 個、約 60-90 個、約 90-120 個、約 120-180 個、約 180-360 個或約 360-720 個單位劑型) 的藥物組合物，其中一個單位劑型包含約 10-15 mg 的瑞波西汀 (包括 S,S-瑞波西汀)；以及所述藥物組合物治療發作性睡病的使用說明。

【0189】 一些實施方式包括一種試劑盒，所述試劑盒包含含有一個或多個單位劑型 (例如，約 1-30 個、約 30-60 個、約 60-90 個、約 90-120 個、約 120-180 個、約 180-360 個或約 360-720 個單位劑型) 的藥物組合物，其中一個單位劑型包含約 15-20 mg 的瑞波西汀 (包括 S,S-瑞波西汀)；以及所述藥物組合物治療發作性睡病的使用說明。

【0190】 一些實施方式包括一種試劑盒，所述試劑盒包含含有一個或多個單位劑型 (例如，約 1-30 個、約 30-60 個、約 60-90 個、約 90-120 個、約 120-180 個、約 180-360 個或約 360-720 個單位劑型) 的藥物組合物，其中一個單位劑型包含約 5-20 mg 的瑞波西汀 (包括 S,S-瑞波西汀)；以及所述藥物組合物治療發作性睡病的使用說明。

【0191】 具體考慮以下實施方式。

【0192】 一種治療猝倒型發作性睡病的方法，所述方法包括向有需要的人施用瑞波西汀，其中至少每天一次施用瑞波西汀持續多於兩周，其中作為治療的結果，在從治療開始時兩周，所述人經歷一周內猝倒發作次數減少、Epworth 嗜睡量表評分減小、Ullanlinna 發作性睡病量表 (UNS) 的猝倒子評分減小、或保持清醒測試評分減小。

【0193】 瑞波西汀在用於治療猝倒型發作性睡病的藥物的製造中的用途，其中至少每天一次施用瑞波西汀持續至少三周。

【0194】 一種試劑盒，所述試劑盒包含含有瑞波西汀的藥物組合物，以及所述藥物組合物治療人的猝倒型發作性睡病的使用說明，其中至

少每天一次施用瑞波西汀持續至少三周。

【0195】 根據實施方式 1、2 或 3 所述的方法、用途或試劑盒，其中每天兩次施用瑞波西汀，其中在早上施用第一劑型並且在約 2 小時至約 6 小時後施用第二劑型。

【0196】 根據實施方式 4 所述的方法、用途或試劑盒，其中所述第二劑型在所述第一劑型後約 2 小時至約 3 小時施用。

【0197】 根據實施方式 4 所述的方法、用途或試劑盒，其中所述第二劑型在所述第一劑型後約 3 小時至約 4 小時施用。

【0198】 根據實施方式 4 所述的方法、用途或試劑盒，其中所述第二劑型在所述第一劑型後約 4 小時至約 5 小時施用。

【0199】 根據實施方式 4 所述的方法、用途或試劑盒，其中所述第二劑型在所述第一劑型後約 5 小時至約 6 小時施用。

【0200】 根據實施方式 1 所述的方法、用途或試劑盒，其中每天施用單一劑型，其中所述單一劑型含有包含瑞波西汀的第一釋放組分和包含瑞波西汀的第二釋放組分，其中所述第一釋放組分提供瑞波西汀血漿濃度的第一局部最大值，並且所述第二釋放組分提供瑞波西汀血漿濃度的第二局部最大值，其中瑞波西汀血漿濃度的第一局部最大值出現在瑞波西汀血漿濃度的第二局部最大值之前約 2 至約 6 小時。

【0201】 根據實施方式 9 所述的方法、用途或試劑盒，其中瑞波西汀血漿濃度的第二局部最大值出現在瑞波西汀血漿濃度的第一局部最大值之後約 2 至約 3 小時。

【0202】 根據實施方式 9 所述的方法、用途或試劑盒，其中瑞波西汀血漿濃度的第二局部最大值出現在瑞波西汀血漿濃度的第一局部最大值之後約 3 至約 4 小時。

【0203】 根據實施方式 9 所述的方法、用途或試劑盒，其中瑞波西汀血漿濃度的第二局部最大值出現在瑞波西汀血漿濃度的第一局部最大值之後約 4 至約 5 小時。

【0204】 根據實施方式 9 所述的方法、用途或試劑盒，其中瑞波

西汀血漿濃度的第二局部最大值出現在瑞波西汀血漿濃度的第一局部最大值之後約 5 至約 6 小時。

【0205】 根據實施方式 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 或 11、12 或 13 所述的方法、用途或試劑盒，其中所述人被選擇為不患有抑鬱症。

【0206】 根據實施方式 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 所述的方法、用途或試劑盒，其中使瑞波西汀的劑量增加 1 天至 7 天，然後以約 0.006 mmol 至約 0.01 mmol 的總日劑量保持恒定。

【0207】 根據實施方式 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 所述的方法、用途或試劑盒，其中使瑞波西汀的劑量增加 1 天至 7 天，然後以約 0.01 mmol 至約 0.02 mmol 的總日劑量保持恒定。

【0208】 根據實施方式 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 所述的方法、用途或試劑盒，其中使瑞波西汀的劑量增加 1 天至 7 天，然後以約 0.02 mmol 至約 0.03 mmol 的總日劑量保持恒定。

【0209】 根據實施方式 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 所述的方法、用途或試劑盒，其中使瑞波西汀的劑量增加 1 天至 7 天，然後以約 0.03 mmol 至約 0.04 mmol 的總日劑量保持恒定。

【0210】 根據實施方式 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 所述的方法、用途或試劑盒，其中使瑞波西汀的劑量增加 1 天至 7 天，然後以約 0.04 mmol 至約 0.05 mmol 的總日劑量保持恒定。

【0211】 根據實施方式 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 所述的方法、用途或試劑盒，其中使瑞波西汀的劑量增加 1 天至 7 天，然後以約 0.05 mmol 至約 0.06 mmol 的總日劑量保持恒定。

【0212】 根據實施方式 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 所述的方法、用途或試劑盒，其中使瑞波西汀的劑量增加 1 天至 7 天，然後以約 0.06 mmol 至約 0.07 mmol 的總日劑量保持恒定。

【0213】 根據實施方式 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 所述的方法、用途或試劑盒，其中使瑞波西汀的劑量增加 1 天至 7 天，然後以約 0.07 mmol 至約 0.08 mmol 的總日劑量保持恒定。

【0214】 根據實施方式 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21 或 22 所述的方法、用途或試劑盒，其中瑞波西汀為某一劑型並且所述劑型含有約 5 mg 的瑞波西汀。

【0215】 根據實施方式 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21 或 22 所述的方法、用途或試劑盒，其中瑞波西汀為某一劑型並且所述劑型含有約 10 mg 的瑞波西汀。

【0216】 根據實施方式 23 所述的方法、用途或試劑盒，其中每天一次或每天兩次施用所述劑型持續至少三周。

【0217】 根據實施方式 24 所述的方法、用途或試劑盒，其中每天一次或每天兩次施用所述劑型持續至少三周。

【0218】 根據實施方式 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25 或 26 所述的方法、用途或試劑盒，其中所述人經歷在多次睡眠潛伏期測試（MSLT）上的睡眠潛伏期延長。

【0219】 根據實施方式 27 所述的方法、用途或試劑盒，其中所述人經歷在 MSLT 上至少 10% 的睡眠潛伏期延長。

【0220】 根據實施方式 27 所述的方法、用途或試劑盒，其中所述人經歷在 MSLT 上至少 20% 的睡眠潛伏期延長。

【0221】 根據實施方式 27 所述的方法、用途或試劑盒，其中所述人經歷在 MSLT 上至少 30% 的睡眠潛伏期延長。

【0222】 根據實施方式 27 所述的方法、用途或試劑盒，其中所述人經歷在 MSLT 上至少 40% 的睡眠潛伏期延長。

【0223】 根據實施方式 27 所述的方法、用途或試劑盒，其中所述人經歷在 MSLT 上至少 50% 的睡眠潛伏期延長。

【0224】 根據實施方式 27 所述的方法、用途或試劑盒，其中所述人經歷在 MSLT 上至少 60% 的睡眠潛伏期延長。

【0225】 根據實施方式 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、

29、30、31、32 或 33 所述的方法、用途或試劑盒，其中所述人經歷在 UNS 上的猝倒子評分的至少 15%減小。

【0226】 根據實施方式 34 所述的方法、用途或試劑盒，其中所述人經歷在 UNS 上的猝倒子評分的至少 20%減小。

【0227】 根據實施方式 34 所述的方法、用途或試劑盒，其中所述人經歷在 UNS 上的猝倒子評分的至少 30%減小。

【0228】 根據實施方式 34 所述的方法、用途或試劑盒，其中所述人經歷在 UNS 上的猝倒子評分的至少 40%減小。

【0229】 根據實施方式 34 所述的方法、用途或試劑盒，其中所述人經歷在 UNS 上的猝倒子評分的至少 50%減小。

【0230】 根據實施方式 34 所述的方法、用途或試劑盒，其中所述人經歷在 UNS 上的猝倒子評分的至少 60%減小。

【0231】 根據實施方式 34 所述的方法、用途或試劑盒，其中所述人經歷在 UNS 上的猝倒子評分的至少 70%減小。

【0232】 根據實施方式 34 所述的方法、用途或試劑盒，其中所述人的猝倒子評分為約 0。

【0233】 一種改善患有發作性睡病的人的注意力集中能力的方法，所述方法包括向有需要的人施用瑞波西汀。

【0234】 根據實施方式 42 所述的方法，其中所述人被選擇為需要改善注意力集中能力或難以注意力集中。

【0235】 根據實施方式 42 或 43 所述的方法，其中與施用任何瑞波西汀之前相比，所述人在 NSAQ 上的注意力集中能力項目的改善為至少約 -0.1。

【0236】 一種治療纖維肌痛的方法，所述方法包括向有需要的人施用惡潑西汀，其中施用日劑量為約 1 mg 至約 2 mg 的惡潑西汀持續至少六周，其中在治療過程期間，如通過直觀模擬量表（VAS）評分測量的，所述人經歷的纖維肌痛疼痛減輕大於通過施用安慰劑而使所述人經歷的疼痛減輕。

【0237】 根據實施方式 45 所述的方法，其中每天一次施用約 1 mg 至約 2 mg 的惡潑西汀。

【0238】 根據實施方式 45 所述的方法，其中每天兩次施用約 0.5 mg 至約 1 mg 的惡潑西汀。

【0239】 根據實施方式 45、46 或 47 所述的方法，其中所述人被選擇為具有為至少約 8 的全域疲勞指數評分。

【0240】 根據實施方式 45、46、47 或 48 所述的方法，其中在每天施用惡潑西汀持續六周後，所述人的纖維肌痛疼痛的 VAS 評分與緊接在施用第一劑量的惡潑西汀之前的人的纖維肌痛疼痛的 VAS 評分相比降低了至少 20%。

【0241】 根據實施方式 45、46、47、48 或 49 所述的方法，其中在每天施用惡潑西汀持續六周後，所述人的纖維肌痛疼痛的 VAS 評分與緊接在施用第一劑量的惡潑西汀之前的人的纖維肌痛疼痛的 VAS 評分相比降低了至少 50%。

【0242】 一種治療纖維肌痛的方法，所述方法包括向有需要的人施用惡潑西汀，其中施用日劑量為約 2 mg 至約 4 mg 的惡潑西汀持續至少六周，其中在治療過程期間，如通過直觀模擬量表（VAS）評分測量的，所述人經歷的疼痛減輕大於通過施用安慰劑而使所述人經歷的疼痛減輕。

【0243】 根據實施方式 51 所述的方法，其中每天一次施用約 1 mg 至約 2 mg 的惡潑西汀。

【0244】 根據實施方式 51 所述的方法，其中每天兩次施用約 0.5 mg 至約 1 mg 的惡潑西汀。

【0245】 根據實施方式 51、52 或 53 所述的方法，其中所述人被選擇為具有為至少約 8 的全域疲勞指數評分。

【0246】 根據實施方式 51、52、53 或 54 所述的方法，其中在每天施用惡潑西汀持續六周後，所述人的纖維肌痛疼痛的 VAS 評分與緊接在施用第一劑量的惡潑西汀之前的人的纖維肌痛疼痛的 VAS 評分相比降低了至少 20%。

【0247】 根據實施方式 51、52、53、54 或 55 所述的方法，其中在每天施用惡潑西汀持續六周後，所述人的纖維肌痛疼痛的 VAS 評分與緊接在施用第一劑量的惡潑西汀之前的人的纖維肌痛疼痛的 VAS 評分相比降低了至少 50%。

【0248】 一種治療纖維肌痛的方法，所述方法包括向有需要的人施用惡潑西汀，其中施用日劑量為約 0.5 mg 至約 1 mg 的惡潑西汀持續至少六周，其中在治療過程期間，如通過直觀模擬量表（VAS）評分測量的，所述人經歷的疼痛減輕大於通過施用安慰劑而使所述人經歷的疼痛減輕。

【0249】 根據實施方式 57 所述的方法，其中每天一次施用約 1 mg 至約 2 mg 的惡潑西汀。

【0250】 根據實施方式 57 所述的方法，其中每天兩次施用約 0.5 mg 至約 1 mg 的惡潑西汀。

【0251】 根據實施方式 57、58 或 59 所述的方法，其中所述人被選擇為具有為至少約 8 的全域疲勞指數評分。

【0252】 根據實施方式 57、58、59 或 60 所述的方法，其中在每天施用惡潑西汀持續六周後，所述人的纖維肌痛疼痛的 VAS 評分與緊接在施用第一劑量的惡潑西汀之前的人的纖維肌痛疼痛的 VAS 評分相比降低了至少 20%。

【0253】 根據實施方式 61 所述的方法，其中在每天施用惡潑西汀持續六周後，所述人的纖維肌痛疼痛的 VAS 評分與緊接在施用第一劑量的惡潑西汀之前的人的纖維肌痛疼痛的 VAS 評分相比降低了至少 50%。

【0254】 **實施例**

【0255】 **實施例 1**

【0256】 一名 40 歲的男性被診斷為患有猝倒型發作性睡病。向他給予瑞波西汀，並指導他在上午 8 點服用 5 mg 瑞波西汀並在下午 1 點服用 5 mg 瑞波西汀，持續三周。在治療前和每週對患者進行評估，以確定 MWT 評分、猝倒發作次數、PGI-C 評分、HAM-D 評分、ESS 評分、NSAQ 評分和 NSAQ 上的注意力集中能力。在一周的治療後，猝倒發作次數減少

了 10-30%。

【0257】 實施例 2

【0258】 一名 20 歲的女性被診斷為患有猝倒型發作性睡病。向她給予瑞波西汀，並指導她在上午 8 點服用 5 mg 瑞波西汀並在下午 1 點服用 5 mg 瑞波西汀，持續三周。在治療前和每週對患者進行評估，以確定 MWT 評分、猝倒發作次數、PGI-C 評分、HAM-D 評分、ESS 評分、NSAQ 評分和 NSAQ 上的注意力集中能力。在一周的治療後，猝倒發作次數減少了 30-60%。

【0259】 實施例 3

【0260】 一名 60 歲的男性被診斷為患有猝倒型發作性睡病。向他給予瑞波西汀，並指導他在上午 8 點服用 5 mg 瑞波西汀並在下午 1 點服用 5 mg 瑞波西汀，持續三周。在治療前和每週對患者進行評估，以確定 MWT 評分、猝倒發作次數、PGI-C 評分、HAM-D 評分、ESS 評分、NSAQ 評分和 NSAQ 上的注意力集中能力。在一周的治療後，猝倒發作次數減少了 60-100%。

【0261】 實施例 4

【0262】 一名 50 歲的女性被診斷為患有猝倒型發作性睡病。向她給予瑞波西汀，並指導她在上午 8 點服用 5 mg 瑞波西汀並在下午 1 點服用 5 mg 瑞波西汀，持續三周。在治療前和每週對患者進行評估，以確定 MWT 評分、猝倒發作次數、PGI-C 評分、HAM-D 評分、ESS 評分、NSAQ 評分和 NSAQ 上的注意力集中能力。在一周的治療後，ESS 評分下降了 10-30%。

【0263】 實施例 5

【0264】 一名 25 歲的男性被診斷為患有猝倒型發作性睡病。向他給予瑞波西汀，並指導他在上午 8 點服用 5 mg 瑞波西汀並在下午 1 點服用 5 mg 瑞波西汀，持續三周。在治療前和每週對患者進行評估，以確定 MWT 評分、猝倒發作次數、PGI-C 評分、HAM-D 評分、ESS 評分、NSAQ 評分和 NSAQ 上的注意力集中能力。在一周的治療後，ESS 評分已下降了

30-60%。

【0265】 實施例 6

【0266】 一名 47 歲的女性被診斷為患有猝倒型發作性睡病。向她給予瑞波西汀，並指導她在上午 8 點服用 5 mg 瑞波西汀並在下午 1 點服用 5 mg 瑞波西汀，持續三周。在治療前和每週對患者進行評估，以確定 MWT 評分、猝倒發作次數、PGI-C 評分、HAM-D 評分、ESS 評分、NSAQ 評分和 NSAQ 上的注意力集中能力。在一周的治療後，ESS 評分下降了 60-100%。

【0267】 實施例 7

【0268】 一名 19 歲的男性被診斷為患有猝倒型發作性睡病。向他給予瑞波西汀，並指導他在上午 8 點服用 5 mg 瑞波西汀並在下午 1 點服用 5 mg 瑞波西汀，持續三周。在治療前和每週對患者進行評估，以確定 MWT 評分、猝倒發作次數、PGI-C 評分、HAM-D 評分、ESS 評分、NSAQ 評分和 NSAQ 上的注意力集中能力。在一周的治療後，MWT 評分下降了 10-30%。

【0269】 實施例 8

【0270】 一名 42 歲的女性被診斷為患有猝倒型發作性睡病。向她給予瑞波西汀，並指導她在上午 8 點服用 5 mg 瑞波西汀並在下午 1 點服用 5 mg 瑞波西汀，持續三周。在治療前和每週對患者進行評估，以確定 MWT 評分、猝倒發作次數、PGI-C 評分、HAM-D 評分、ESS 評分、NSAQ 評分和 NSAQ 上的注意力集中能力。在一周的治療後，MWT 評分下降了 30-60%。

【0271】 實施例 9

【0272】 一名 33 歲的男性被診斷為患有猝倒型發作性睡病。向他給予瑞波西汀，並指導他在上午 8 點服用 5 mg 瑞波西汀並在下午 1 點服用 5 mg 瑞波西汀，持續三周。在治療前和每週對患者進行評估，以確定 MWT 評分、猝倒發作次數、PGI-C 評分、HAM-D 評分、ESS 評分、NSAQ 評分和 NSAQ 上的注意力集中能力。在一周的治療後，MWT 評分下降了

60-100%。

【0273】 實施例 10

【0274】 一名 54 歲的男性被診斷為患有猝倒型發作性睡病。向他給予瑞波西汀，並指導他在上午 8 點服用 5 mg 瑞波西汀並在下午 1 點服用 5 mg 瑞波西汀，持續三周。在治療前和每週對患者進行評估，以確定 MWT 評分、猝倒發作次數、PGI-C 評分、HAM-D 評分、ESS 評分、NSAQ 評分和 NSAQ 上的注意力集中能力。在三周的治療之後，猝倒發作次數減少了 10-30%。

【0275】 實施例 11

【0276】 一名 27 歲的女性被診斷為患有猝倒型發作性睡病。向她給予瑞波西汀，並指導她在上午 8 點服用 5 mg 瑞波西汀並在下午 1 點服用 5 mg 瑞波西汀，持續三周。在治療前和每週對患者進行評估，以確定 MWT 評分、猝倒發作次數、PGI-C 評分、HAM-D 評分、ESS 評分、NSAQ 評分和 NSAQ 上的注意力集中能力。在三周的治療之後，猝倒發作次數減少了 30-60%。

【0277】 實施例 12

【0278】 一名 52 歲的男性被診斷為患有猝倒型發作性睡病。向他給予瑞波西汀，並指導他在上午 8 點服用 5 mg 瑞波西汀並在下午 1 點服用 5 mg 瑞波西汀，持續三周。在治療前和每週對患者進行評估，以確定 MWT 評分、猝倒發作次數、PGI-C 評分、HAM-D 評分、ESS 評分、NSAQ 評分和 NSAQ 上的注意力集中能力。在三周的治療之後，猝倒發作次數減少了 60-100%。

【0279】 實施例 13

【0280】 一名 66 歲的女性被診斷為患有猝倒型發作性睡病。向她給予瑞波西汀，並指導她在上午 8 點服用 5 mg 瑞波西汀並在下午 1 點服用 5 mg 瑞波西汀，持續三周。在治療前和每週對患者進行評估，以確定 MWT 評分、猝倒發作次數、PGI-C 評分、HAM-D 評分、ESS 評分、NSAQ 評分和 NSAQ 上的注意力集中能力。在三周的治療後，ESS 評分下降了 10-

30%。

【0281】 實施例 14

【0282】 一名 34 歲的男性被診斷為患有猝倒型發作性睡病。向他給予瑞波西汀，並指導他在上午 8 點服用 5 mg 瑞波西汀並在下午 1 點服用 5 mg 瑞波西汀，持續三周。在治療前和每週對患者進行評估，以確定 MWT 評分、猝倒發作次數、PGI-C 評分、HAM-D 評分、ESS 評分、NSAQ 評分和 NSAQ 上的注意力集中能力。在三周的治療後，ESS 評分下降了 30-60%。

【0283】 實施例 15

【0284】 一名 35 歲的女性被診斷為患有猝倒型發作性睡病。向她給予瑞波西汀，並指導她在上午 8 點服用 5 mg 瑞波西汀並在下午 1 點服用 5 mg 瑞波西汀，持續三周。在治療前和每週對患者進行評估，以確定 MWT 評分、猝倒發作次數、PGI-C 評分、HAM-D 評分、ESS 評分、NSAQ 評分和 NSAQ 上的注意力集中能力。在三周的治療後，ESS 評分下降了 60-100%。

【0285】 實施例 16

【0286】 一名 19 歲的男性被診斷為患有猝倒型發作性睡病。向他給予瑞波西汀，並指導他在上午 8 點服用 5 mg 瑞波西汀並在下午 1 點服用 5 mg 瑞波西汀，持續三周。在治療前和每週對患者進行評估，以確定 MWT 評分、猝倒發作次數、PGI-C 評分、HAM-D 評分、ESS 評分、NSAQ 評分和 NSAQ 上的注意力集中能力。在三周的治療後，MWT 評分下降了 10-30%。

【0287】 實施例 17

【0288】 一名 70 歲的女性被診斷為患有猝倒型發作性睡病。向她給予瑞波西汀，並指導她在上午 8 點服用 5 mg 瑞波西汀並在下午 1 點服用 5 mg 瑞波西汀，持續三周。在治療前和每週對患者進行評估，以確定 MWT 評分、猝倒發作次數、PGI-C 評分、HAM-D 評分、ESS 評分、NSAQ 評分和 NSAQ 上的注意力集中能力。在三周的治療後，MWT 評分下降了

30-60%。

【0289】 實施例 18

【0290】 一名 57 歲的男性被診斷為患有猝倒型發作性睡病。向他給予瑞波西汀，並指導他在上午 8 點服用 5 mg 瑞波西汀並在下午 1 點服用 5 mg 瑞波西汀，持續三周。在治療前和每週對患者進行評估，以確定 MWT 評分、猝倒發作次數、PGI-C 評分、HAM-D 評分、ESS 評分、NSAQ 評分和 NSAQ 上的注意力集中能力。在三周的治療後，MWT 評分下降了 60-100%。

【0291】 實施例 19

【0292】 一名 20 歲的女性被診斷為患有猝倒型發作性睡病。向她給予瑞波西汀，並指導她在上午 8 點服用 5 mg 瑞波西汀並在下午 1 點服用 5 mg 瑞波西汀，持續三周。在治療前和每週對患者進行評估，以確定 MWT 評分、猝倒發作次數、PGI-C 評分、HAM-D 評分、ESS 評分、NSAQ 評分和 NSAQ 上的注意力集中能力。在三周的治療後，HAM-D 評分下降了 10-30%。

【0293】 實施例 20

【0294】 一名 69 歲的男性被診斷為患有猝倒型發作性睡病。向他給予瑞波西汀，並指導他在上午 8 點服用 5 mg 瑞波西汀並在下午 1 點服用 5 mg 瑞波西汀，持續三周。在治療前和每週對患者進行評估，以確定 MWT 評分、猝倒發作次數、PGI-C 評分、HAM-D 評分、ESS 評分、NSAQ 評分和 NSAQ 上的注意力集中能力。在三周的治療後，HAM-D 評分下降了 30-60%。

【0295】 實施例 21

【0296】 一名 56 歲的女性被診斷為患有猝倒型發作性睡病。向她給予瑞波西汀，並指導她在上午 8 點服用 5 mg 瑞波西汀並在下午 1 點服用 5 mg 瑞波西汀，持續三周。在治療前和每週對患者進行評估，以確定 MWT 評分、猝倒發作次數、PGI-C 評分、HAM-D 評分、ESS 評分、NSAQ 評分和 NSAQ 上的注意力集中能力。在三周的治療後，HAM-D 評分下降

了 60-100%。

【0297】 實施例 22

【0298】 在發作性睡病患者中進行瑞波西汀的 2 期、雙盲、隨機化、安慰劑對照、交叉、多中心的試驗。共 21 名診斷為猝倒型發作性睡病的患者用瑞波西汀或用安慰劑治療 2 周，之後在 1 周的減量和清除期後交叉為另一種治療。每天兩次口服施用瑞波西汀，其中第 1 周的總日劑量為 8 mg，第 2 周增至 10 mg。將患者以 1:1 比率隨機化以用瑞波西汀治療之後用安慰劑治療（順序 1），或者用安慰劑治療之後用瑞波西汀治療（順序 2）。基線處的平均猝倒發作次數為 30 次。每天使用電子日記進行關鍵評定。預先指定的主要終點是在 2 周治療期內平均化的每週猝倒發作次數的變化（總體治療效應）。次要終點包括意外打盹次數的變化、認知和 Epworth 嗜睡量表。認知是使用發作性睡病症狀評定問卷中的注意力集中能力專案來評定的，患者報告的結局度量。該項目按 5 分制評定（1=非常好至 5=非常差）。所有分析都是在意向治療的基礎上進行的。

【0299】 如圖 1 所示，瑞波西汀通過表現出與安慰劑相比，2 周治療期內平均化的平均每週猝倒發作次數相對於基線的高度統計學上顯著的降低（總體治療效應）（ $p < 0.001$ ）而滿足預先指定的主要終點。在第 2 周，瑞波西汀表現出平均 14.6 次每週猝倒發作減少，相比之下安慰劑為 2.6 次每週發作減少（ $p = 0.002$ ），分別表示相對於基線為 48.7%和 8.7%的平均減少（圖 1）。此外，瑞波西汀治療導致猝倒發作迅速減少。在 1 周治療後，瑞波西汀表現出平均 13.0 次猝倒發作減少，相比之下安慰劑為 0.3 次發作減少（ $p < 0.001$ ），分別表示相對於基線為 43.3%和 1.0%的平均減少（圖 1）。在第 2 周，對於瑞波西汀，實現 50%或更大的每週猝倒發作次數減少的患者比例為 76.2%，相比之下對於安慰劑，實現 50%或更大的每週猝倒發作次數減少的患者比例為 30.0%（ $p = 0.003$ ）（圖 2）。在第 2 周，對於瑞波西汀，實現 75%或更大的每週猝倒發作次數減少的患者比例為 42.9%，相比之下對於安慰劑，實現 75%或更大的每週猝倒發作次數減少的患者比例為 10.0%（ $p = 0.018$ ）（圖 3）。早在第 1 周，瑞波西汀對猝倒的改善就

是迅速的，表現出相對於安慰劑的顯著益處（ $p<0.001$ ）。

【0300】 如通過 Epworth 嗜睡量表（ESS）和通過意外打盹頻率所測量，瑞波西汀與安慰劑相比顯著改善了 EDS（過度日間嗜睡）症狀。如圖 4 所示，使用瑞波西汀治療對 ESS 的改善是使用安慰劑時所觀察到的兩倍，其中瑞波西汀和安慰劑的相對於基線的 ESS 評分降低分別為 6.0 和 3.1（ $p=0.003$ ）。在第 2 周，瑞波西汀治療導致平均每週意外打盹次數相對於基線的平均降低為 31.8%，而安慰劑的平均降低為 5.3%（ $p<0.001$ ）（圖 5）。如圖 6 所示，與安慰劑（10.0%）相比，瑞波西汀治療導致更多數量的患者具有 50%或更大的意外打盹減少（38.1%）（ $p=0.036$ ）。早在第 1 周，瑞波西汀對意外打盹頻率的改善就是迅速的，表現出相對於安慰劑的顯著益處。

【0301】 在 2 周治療時段內與安慰劑相比，瑞波西汀顯著改善了認知功能，如通過發作性睡病症狀評定問卷（NSAQ）的注意力集中能力項目所測量的，該項目每天進行評定（ $p<0.01$ ）（圖 7 至圖 8）。對於這項評定，患者按 5 分制對他們的注意力集中能力進行評定（1=非常好，2=好，3=平均，4=差，並且 5=非常差）。在 2 周治療期結束時，使用瑞波西汀治療時 42.9%的患者具有“良好”至“非常好”的注意力集中能力，相比之下使用安慰劑時 25.0%的患者具有“良好”至“非常好”的注意力集中能力，並且在基線處 0%的患者具有“良好”至“非常好”的注意力集中能力。早在第 1 周，瑞波西汀對注意力集中能力的改善就是迅速的，表現出相對於安慰劑的顯著改善（38.1%對比 15.0%）（ $p=0.007$ ）。

【0302】 與安慰劑相比，瑞波西汀顯著改善了睡眠品質，如通過整體改善和夜間覺醒次數所測量的，並且減少了與睡眠有關的症狀。如圖 9 所示，瑞波西汀治療導致 45.0%的患者報告改善的睡眠品質，對比之下安慰劑導致 5.3%的患者報告改善的睡眠品質（ $p=0.007$ ）。瑞波西汀治療導致 30.0%的患者報告夜間覺醒次數減少，相比之下使用安慰劑時 5.3%的患者報告夜間覺醒次數減少（ $p=0.044$ ）。與安慰劑相比，瑞波西汀治療還導致更大比例的患者具有睡眠性麻痺發作減少和入睡前幻覺減少。

【0303】 瑞波西汀是安全並且被良好耐受的。試驗中沒有報告嚴重的不良事件，也沒有由於不良事件導致的停藥。使用瑞波西汀時經歷不良事件的患者的總百分比為 42.9%，使用安慰劑時經歷不良事件的患者的總百分比為 40.0%，其中使用瑞波西汀治療時最常報告的不良事件為焦慮、便秘和失眠。隨機化為治療順序 1（瑞波西汀之後安慰劑）的患者的完成率為 91%，並且隨機化為治療順序 2（安慰劑之後瑞波西汀）的患者的完成率為 100%。

【0304】 除非另有說明，否則在說明書和申請專利範圍中使用的表示成分的量、性質（例如量、百分比）等的所有數字在所有情況下都應理解為表示所示的精確值和由術語“約”修飾。因此，除非有相反的指示，否則在說明書和所附申請專利範圍中列出的數值參數是近似值，所述近似值可以根據尋求獲得的所需性質而變化。最起碼，並且並非試圖將等同原則的應用限於申請專利範圍的範圍，每一數值參數應至少按照所報告的有效數以及應用普通舍入法來理解。

【0305】 在描述實施方式的上下文中（尤其是在所附申請專利範圍上下文中）使用術語“一個”“一種”、“該”和類似指代以及不使用數量詞修飾時應理解為覆蓋單數和複數，除非本文另有說明或者顯然與上下文矛盾。除非本文另有說明或明顯與上下文相矛盾，否則本文所述的所有方法均可以任何合適的順序進行。本文提供的任何和所有示例或示例性語言（例如，“例如”）的使用僅旨在更好地闡明實施方式，並且不對任何申請專利範圍的範圍構成限制。說明書中的任何語言都不應理解為表示任何非申請專利範圍元素對於實施申請專利範圍是必要的。

【0306】 本文公開的替代要素或實施方式的分組不應解釋為限制。每個組成員可以單獨地或與該組中的其他成員或本文中找到其他要素任意組合地被提及和要求保護。可預見，出於方便和/或可專利性的原因，可將組中的一個或多個成員包括進組中或者從中刪除。當出現任何這種包括或刪除時，說明書看作是包含經修改的組，因而完成對所附申請專利範圍中所使用的全部馬庫什組的撰寫說明。

【0307】 本文中描述了某些實施方式，包括本發明人已知的用於實施所要求保護的實施方式的最佳方式。當然，對於本領域普通技術人員來說，在閱讀前面的描述後，這些描述的實施方式的變型將變得顯而易見。本發明人預期技術人員會根據情況採用這些改動，並且本發明人打算所要求保護的實施方式以不同於本文具體描述的方式來實施。因此，申請專利範圍包括適用法律所允許的申請專利範圍中所述主題的所有修改和等同物。此外，除非本文另有說明或明顯與上下文相矛盾，否則設想了上述要素的所有可能變型的任何組合。

【0308】 最後，應理解，本文公開的實施方式是對申請專利範圍的原理的說明。可以採用的其他修改在申請專利範圍的範圍內。因此，舉例來說而非限制，可以根據本文的教導來利用替代實施方式。因此，申請專利範圍不限於精確地如所示和所述的實施方式。

【符號說明】

【0309】 無。

申請專利範圍

1. 一種快速減少患有猝倒型發作性睡病的人的猝倒發作次數的方法，所述方法包括每天向有需要的人施用約 8 mg 至約 10 mg 的瑞波西汀至少兩周，其中在治療開始後一周，所述人具有與基線相比少至少 30% 的猝倒發作。
2. 如請求項 1 所述的方法，其中與施用安慰劑相比，所述猝倒發作次數的減少為統計學上顯著的，其中 $p < 0.01$ 。
3. 一種改善患有猝倒型發作性睡病的人的注意力集中能力的方法，所述方法包括每天向有需要的人施用約 8 mg 至約 10 mg 的瑞波西汀至少兩周，其中在治療開始之前，所述人具有“平均”、“差”或“非常差”的注意力集中能力，並且在所述治療開始後兩周，所述人具有“好”或“非常好”的注意力集中能力，如通過發作性睡病症狀評定問卷的注意力集中能力項目所確定的。
4. 一種減少患有猝倒型發作性睡病的人的意外打盹次數的方法，所述方法包括每天向有需要的人施用約 8 mg 至約 10 mg 的瑞波西汀至少兩周，其中在治療開始後兩周，與所述患者首次接受瑞波西汀之前的那周相比，所述人具有少至少 20% 的每週意外打盹。
5. 一種改善患有猝倒型發作性睡病的人的睡眠品質的方法，所述方法包括每天向有需要的人施用約 8 mg 至約 10 mg 的瑞波西汀至少兩周，其中在治療開始後兩周，所述人報告具有與所述患者首次接受瑞波西汀之前的那周相比改善的睡眠品質。
6. 一種減少患有猝倒型發作性睡病的人的夜間覺醒的方法，所述方法包括每天向有需要的人施用約 8 mg 至約 10 mg 的瑞波西汀至少兩周，其中在治療開始後兩周，所述人報告具有與所述患者首次接受瑞波西汀之前的那周相比更少的夜間覺醒。
7. 一種減少患有猝倒型發作性睡病的人的睡眠性麻痹的方法，所述方法包括每天向有需要的人施用約 8 mg 至約 10 mg 的瑞波西汀至少兩周，其

中在治療開始後兩周，所述人報告具有與所述患者首次接受瑞波西汀之前的那周相比更少的睡眠性麻痺發作。

8. 一種減少患有猝倒型發作性睡病的人的入睡前幻覺的方法，所述方法包括每天向有需要的人施用約 8 mg 至約 10 mg 的瑞波西汀至少兩周，其中在治療開始後兩周，所述人報告具有與所述患者首次接受瑞波西汀之前的那周相比更少的入睡前幻覺。

9. 一種改善患有發作性睡病的人的注意力集中能力的方法，所述方法包括向有需要的人施用瑞波西汀。

10. 如請求項 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9 所述的方法，其中每天兩次向所述人施用約 4 mg 的瑞波西汀持續至少第一周。

11. 如請求項 10 所述的方法，其中每天在早上向所述人施用約 4 mg 的瑞波西汀並且在下午向所述人施用約 4 mg 的瑞波西汀持續至少第二周。

12. 如請求項 10 所述的方法，其中每天在早上向所述人施用約 6 mg 的瑞波西汀並且在下午向所述人施用約 4 mg 的瑞波西汀持續至少第二周。

13. 如請求項 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9 所述的方法，其中所述人被診斷患有符合《國際睡眠障礙分類》第三版標準的猝倒型發作性睡病。

14. 如請求項 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9 所述的方法，其中所述人在接受瑞波西汀之前具有最低每週 7 次猝倒發作。

15. 如請求項 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9 所述的方法，其中所述人在接受瑞波西汀之前的 Epworth 嗜睡量表評分大於 10。

16. 如請求項 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9 所述的方法，其中所述人被選擇為需要改善注意力集中能力或難以注意力集中。

17. 如請求項 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9 所述的方法，其中與施用任何瑞波西汀之前相比，所述人的 NSAQ 的注意力集中能力項目降低為至少約 0.1。

圖 式

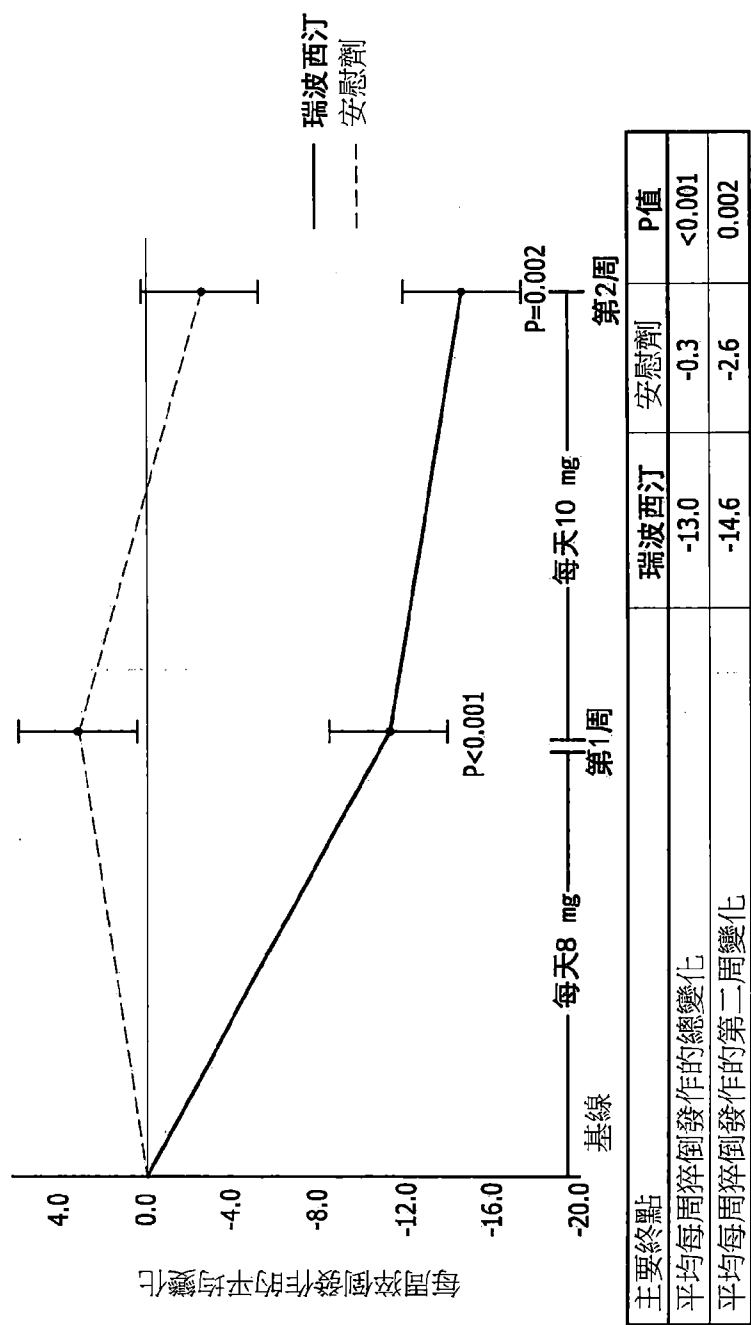


圖 1

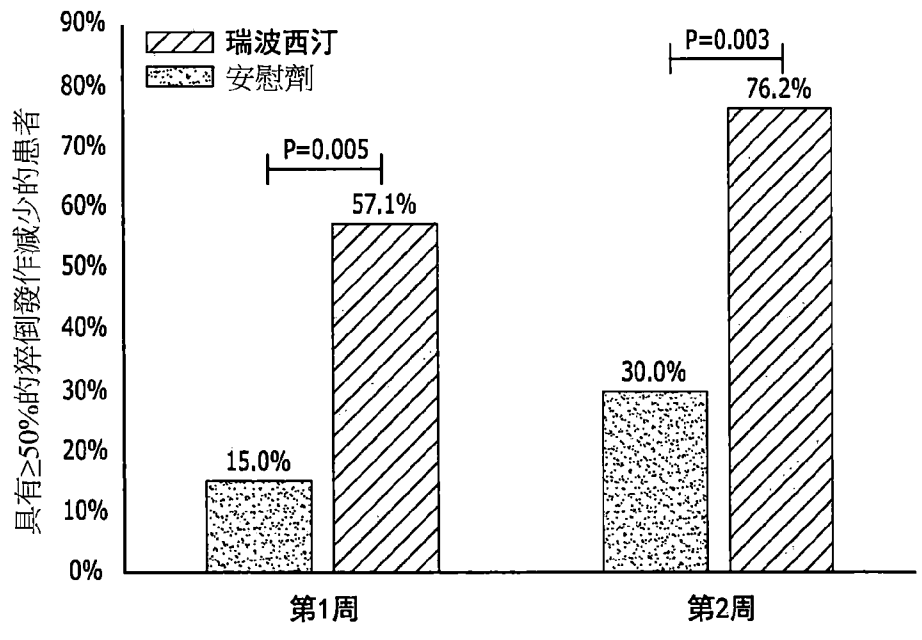


圖2

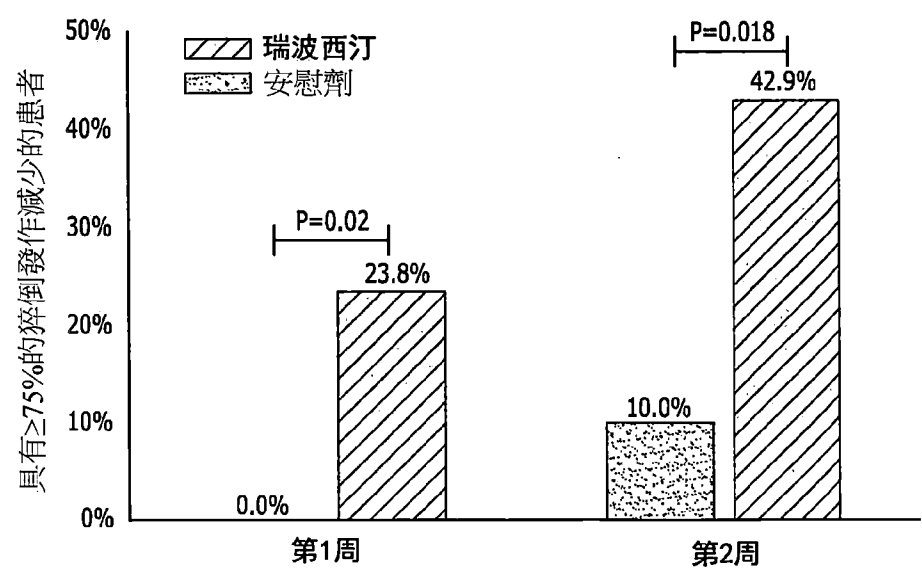


圖3

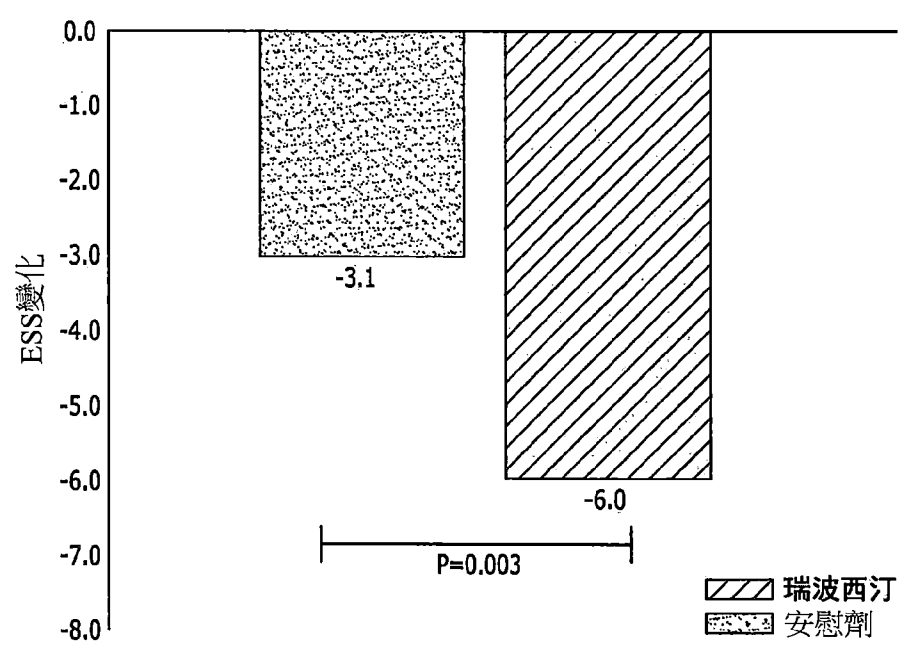
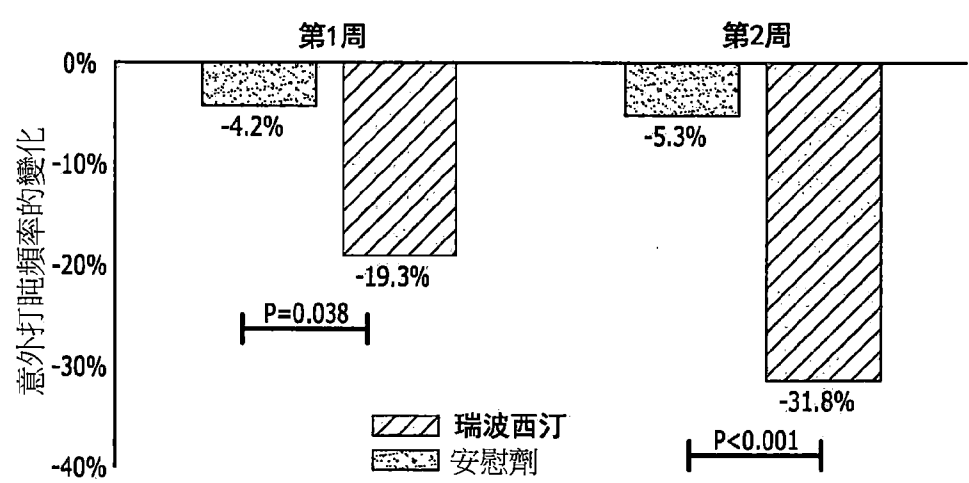


圖4



每周平均意外打盹次數的變化	瑞波西汀	安慰劑	P值
第1周	-3.57	-0.77	0.038
第2周	-5.88	-0.98	<0.001

圖5

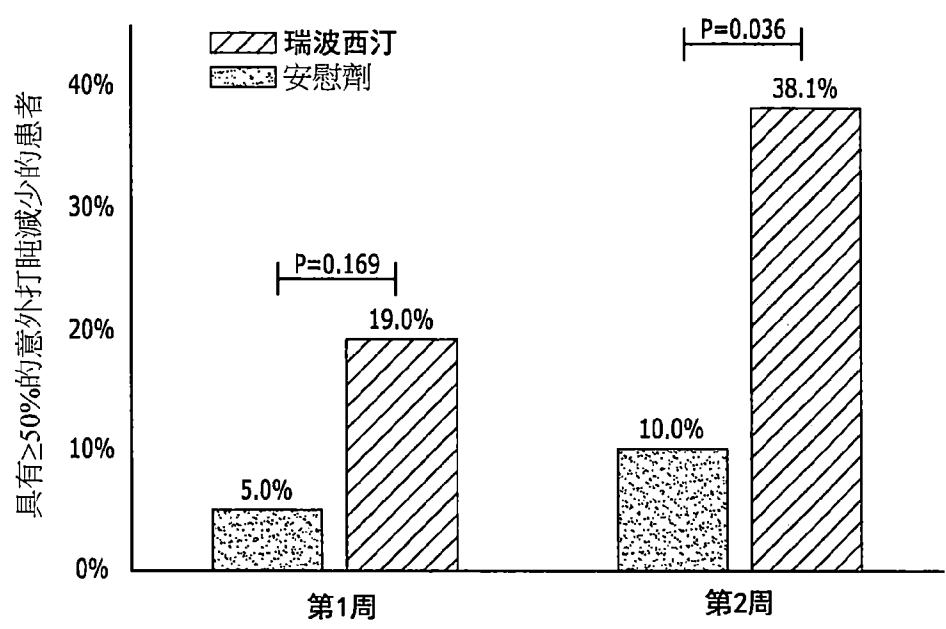


圖6

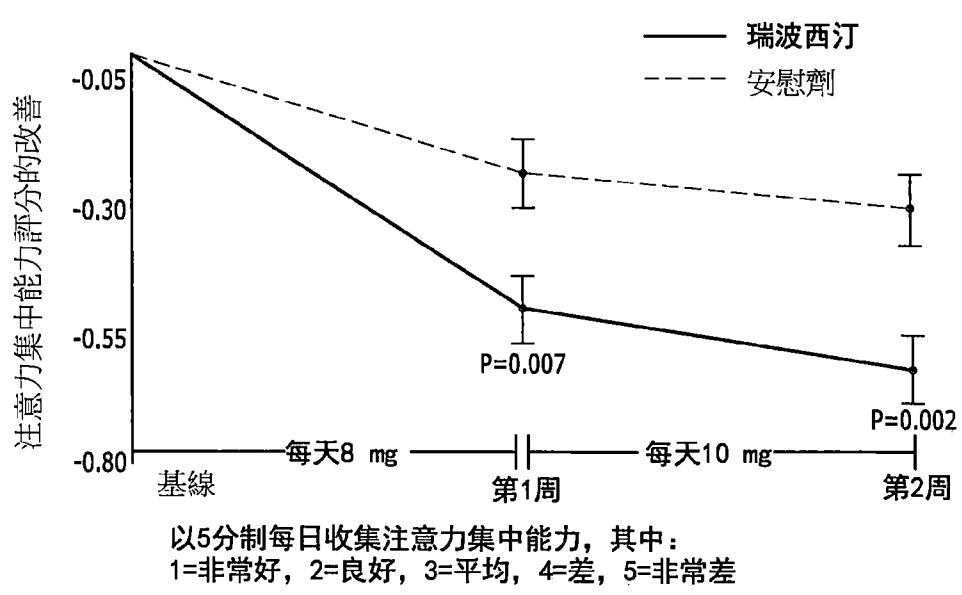


圖7

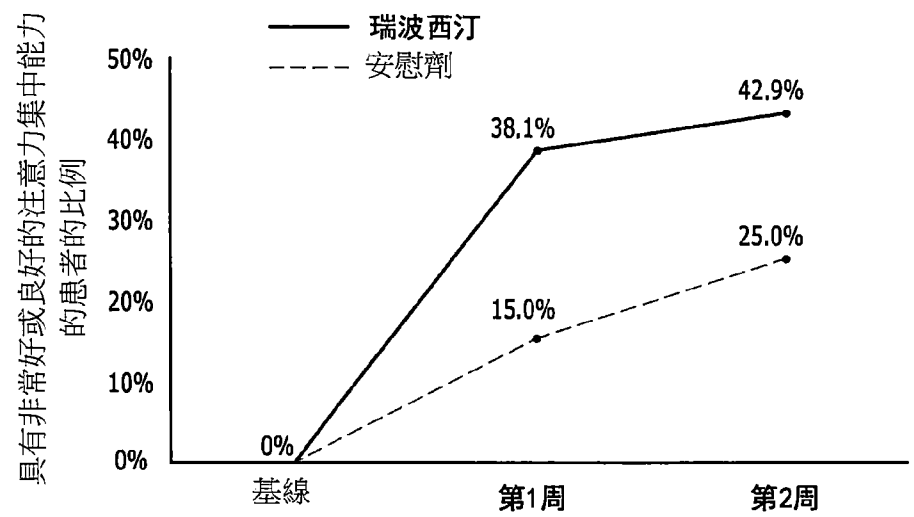


圖8

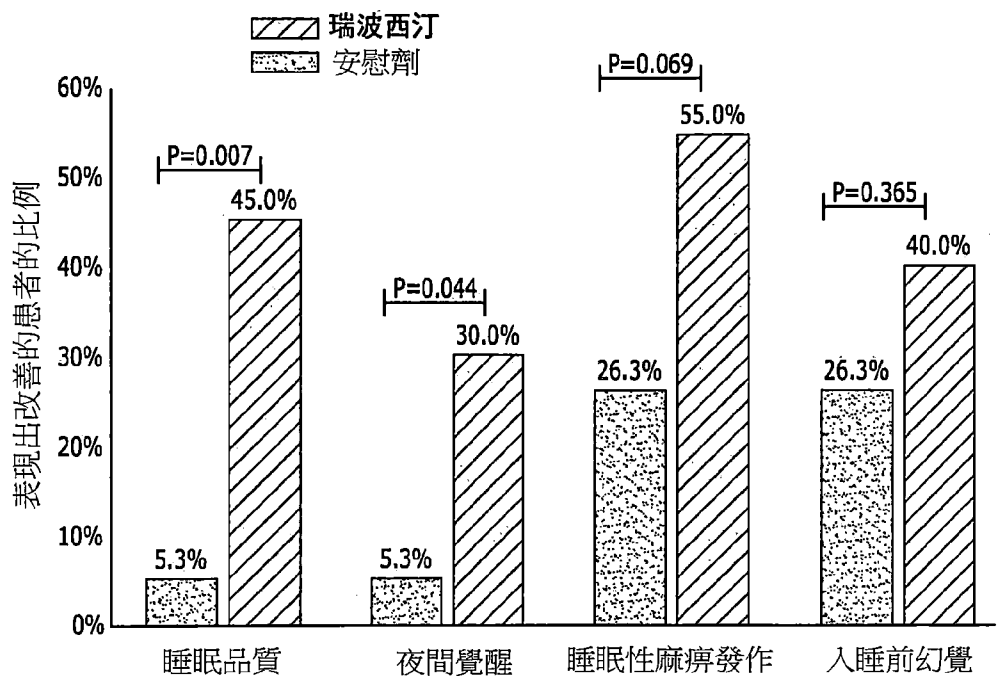


圖9