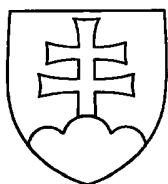


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU**

- (22) Dátum podania prihlášky: **10. 11. 1998**
(31) Číslo prioritnej prihlášky:
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky.
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority:
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 11. 2001**
Vestník ÚPV SR č : **11/2001**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/SE98/02028**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO99/08500**

(11), (21) Číslo dokumentu:

545-2001

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.7 :

A61K 9/28

- (71) Prihlasovateľ: **AstraZeneca AB, Södertälje, SE;**
(72) Pôvodca: **Lövqvist Karin, Mölndal, SE;**
Noreland David, Södertälje, SE;
Sundén Gunnel, Mölndal, SE;
Ymén Ingvar, Södertälje, SE;
(74) Zástupca: **Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Nová kryštalická forma omeprazolu**

- (57) Anotácia:
Je opísaná kryštalická forma 5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sul-finyl]-1H-benzimidazolu, ktorý je známy pod triviálnym názvom omeprazol. Ďalej je tiež opísané použitie kryštalickej formy 5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sul-finyl]-1H-benzimidazolu na liečenie gastro-intestinálnych ochorení, farmaceutické kompozície, ktoré ho obsahujú, ako aj spôsob prípravy kryštalickej formy 5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu.

SK 545-2001 A3

~~Nová~~ Kryštalická forma omeprazolu

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka novej kryštalickej formy 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu. 5-Metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol je známy pod triviálnym názvom omeprazol a jeho nová kryštalická forma je v ďalšom opísaná ako forma A omeprazolu. Okrem toho sa predložený vynález týka tiež použitia formy A omeprazolu na liečenie gastrointestinálnych ochorení, farmaceutických kompozícií, ktoré obsahujú formu A omeprazolu a spôsobov prípravy formy A omeprazolu.

Doterajší stav techniky

Zlúčenina 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol s triviálnym názvom omeprazol, ako aj jej terapeuticky prijateľné soli, sú opísané v patentovom spise EP 05129. Jednoduché kryštalické röntgenové údaje a odvodenú molekulovú štruktúru až doposiaľ jedinej známej kryštalickej formy omeprazolu opísali Obishi a kol., Acta Cryst. (1989), C45, 1921 – 1923. Táto publikovaná kryštalická forma omeprazolu sa ďalej uvádza ako forma B omeprazolu.

Omeprazol je inhibítorom protónovej pumpy, je teda účinný pri inhibícii sekrécie žalúdočnej kyseliny a je využiteľný ako protivredový prostriedok. Vo všeobecnejšom zmysle možno omeprazol použiť na liečenie chorôb súvisiacich so žalúdočnou kyselinou u cicavcov a najmä u človeka.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obr. 1 znázorňuje röntgenový práškový difraktogram formy A omeprazolu.

Obr. 2 znázorňuje röntgenový práškový difraktogram formy B omeprazolu.

Podstata vynálezu

Prekvapujúco sa zistilo, že látka omeprazol môže existovať vo viacerých ako v jednej kryštalickej forme. Cieľom predloženého vynálezu je poskytnúť formu A



omeprazolu. Ďalším cieľom predloženého vynálezu je poskytnúť tiež spôsob prípravy formy A omeprazolu, v podstate bez obsahu iných foriem omeprazolu. Ako spôsob rozlíšenia formy A omeprazolu od iných foriem kryštalických a nekryštalických foriem omeprazolu sa používa röntgenová prášková difrakcia (X-ray powder diffraction, XRPD). Okrem toho je cieľom predloženého vynálezu poskytnúť farmaceutické prípravky obsahujúce formu A omeprazolu.

Forma A omeprazolu je kryštalická forma, ktorá vykazuje výhodné vlastnosti, ako je to, že je dobre definovaná, je termodynamicky stabilná a menej hygrokopická ako forma B omeprazolu, predovšetkým pri laboratórnej teplote. Forma A omeprazolu vykazuje tiež lepšiu chemickú stabilitu, ako je termostabilita a stabilita voči svetlu, než forma B omeprazolu.

Forma B omeprazolu sa môže pri určitých podmienkach, úplne alebo čiastočne konvertovať na formu A omeprazolu. Omeprazol formy A je týmto charakterizovaný ako termodynamicky stabilnejší než omeprazol formy B.

Forma A omeprazolu sa ďalej vyznačuje tým, že je v podstate nehygrokopická.

Forma A omeprazolu je charakterizovaná polohami a intenzitami pikov v röntgenovom práškovom difraktograme ako aj parametrami elementárnych buniek. Rozmery elementárnych buniek sa vypočítali z presných Guinierových údajov. Údaje röntgenového práškového difraktogramu ako aj parametre elementárnych buniek pre formu B omeprazolu sú rozdielne v porovnaní s formou A omeprazolu. Forma A omeprazolu sa môže teda rozlíšiť od formy B omeprazolu, s použitím röntgenovej práškovej difrakcie.

Forma A omeprazolu podľa predloženého vynálezu sa vyznačuje tým, že poskytuje difrakčný práškový röntgenogram, ako je uvedený na obrázku 1, ktorý vykazuje v podstate nasledujúce d-hodnoty a intenzity.

Forma A		Forma B	
d-hodnota (Å)	Relatívna intenzita	d-hodnota (Å)	Relatívna intenzita
9,5	vs	3,71	s
7,9	s	3,59	m
7,4	w	3,48	m
7,2	vs	3,45	s
6,0	m	3,31	w

5,6	s	3,22	s
5,2	s	3,17	m
5,1	s	3,11	w
4,89	w	3,04	w
4,64	m	3,00	w
4,60	m	2,91	w
4,53	w	2,86	w
4,49	m	2,85	w
4,31	m	2,75	w
4,19	w	2,67	w
4,15	w	2,45	w
3,95	w	2,41	w

Piky zhodné s d-hodnotami vypočítanými z Braggovho vzorca a intenzít, sa získali z Guinierovho difraktogramu formy A omeprazolu. Relatívne intenzity sú menej hodnoverné a namiesto číselných hodnôt sa používajú nasledujúce definície;

% relatívnej intenzity *	definícia
25-100	vs (very strong - veľmi silný)
10-25	s (strong - silný)
3-10	m (medium - stredný)
1-3	w (weak - slabý)

* Relatívne intenzity sú odvodené z difraktogramov meraných pri stabilných štrbinách.

Forma A omeprazolu podľa predloženého vynálezu sa ďalej vyznačuje triklinickými elementárnymi bunkami s parametrami:

$$a = 10,410(4) \text{ \AA}$$

$$b = 10,468(3) \text{ \AA}$$

$$c = 9,729(4) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 111,51(3)^\circ$$

$$\beta = 116,78(4)^\circ$$

$$\gamma = 90,77(3)^\circ$$

Forma A omeprazolu sa môže tiež charakterizovať pomocou Ramanovej spektroskopie, pričom forma A omeprazolu je charakterizovaná neprítomnosťou pásu pri 1364 cm^{-1} , ktorý sa pozoruje pri forme B omeprazolu, a pomerom

relatívnych intenzít pásov 842 cm^{-1} a 836 cm^{-1} . Pomer (intenzita pásu 842 cm^{-1} /intenzita pásu 836 cm^{-1}) je menej ako 1 pre formu A omeprazolu a, zatiaľ čo pomer je viac ako 1 pre formu B omeprazolu.

Podľa predloženého vynálezu je ďalej poskytnutý spôsob prípravy formy A omeprazolu.

Forma A omeprazolu sa získa na základe pomalej kryštalizácie a forma B omeprazolu sa získa z rýchlej kryštalizácie. Forma A omeprazolu sa môže pripraviť kryštalizačnou reakciou alebo rekryštalizáciou akejkoľvek formy alebo zmesi akýchkoľvek foriem vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad metanol, pri približne laboratórnej teplote a počas predĺženého časového obdobia. Príklady predĺženého časového obdobia zahrňujú, ale nie sú obmedzené na, niekoľko hodín, ako sú 2 hodiny, až po niekoľko týždňov. Vhodnými rozpúšťadlami sú alkylalkoholy a predovšetkým nižšie alkoholy obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka.

Forma A omeprazolu sa môže tiež pripraviť suspendovaním akejkoľvek formy omeprazolu alebo zmesi akýchkoľvek foriem omeprazolu, vo vhodnom rozpúšťadle pri približne laboratórnej teplote a počas predĺženého časového obdobia. Príklady vhodných rozpúšťadiel zahrňujú, ale nie sú obmedzené na, metanol, etanol, acetón, etylacetát, metyl-*tert*-butyléter, toluén alebo akákoľvek ich zmes. Príklady predĺženého časového obdobia zahrňujú, ale nie sú obmedzené na, niekoľko hodín, ako sú 2 hodiny, až po niekoľko týždňov.

Forma A omeprazolu získaná podľa predloženého vynálezu je v podstate prostá akýchkoľvek iných kryštalických a nekryštalických foriem omeprazolu, ako je forma B omeprazolu. Pod termínom, v podstate prostá akýchkoľvek iných foriem omeprazolu je potrebné rozumieť, že forma A omeprazolu obsahuje menej ako 10 %, výhodne menej ako 5 % akýchkoľvek iných foriem omeprazolu, napríklad formy B omeprazolu.

Forma A omeprazolu v zmesi s ďalšou pevnou formou/ďalšími pevnými formami omeprazolu, napríklad formou B omeprazolu, taktiež vykazuje výhodné vlastnosti, ako je to, že je chemicky stabilnejšia než čistá forma B omeprazolu. Zmesi obsahujúce určité hmotnostné množstvo formy A omeprazolu, sú taktiež stabilnejšie ako iné zmesi obsahujúce menšie hmotnostné množstvo formy A

omeprazolu. Takéto zmesi obsahujúce formu A sa môžu pripraviť napríklad zmiešaním formy A omeprazolu, pripravenej podľa predloženého vynálezu, s ďalšími pevnými formami omeprazolu, ako je forma B omeprazolu, pripravená podľa doterajšieho stavu techniky.

Predložený vynález sa taktiež týka zmesí obsahujúcich formu A omeprazolu v zmesi s ďalšími pevnými formami omeprazolu. Takéto zmesi obsahujúce formu A omeprazolu zahrňujú napríklad zmesi obsahujúce detegovateľné množstvo formy A omeprazolu, 1 %, 2 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 98 % alebo 99 % (hmotnostných) formy A omeprazolu.

Príklady ďalších pevných foriem omeprazolu zahrňujú, ale nie sú obmedzené na, formu B omeprazolu, amorfné formy a ďalšie polymorfné formy.

Detegovateľným množstvom formy A omeprazolu je množstvo, ktoré je možné detegovať s použitím konvenčných techník, ako je FT-IR, Ramanova spektroskopia, XRPD a podobne.

Vyjadrenie chemickej stability zahrňuje, ale nie je obmedzené na, tepelnú stabilitu a svetelnú stabilitu.

Zlúčenina podľa vynálezu, t.j. forma A omeprazolu, pripravená podľa predloženého vynálezu, sa analyzuje, charakterizuje a rozlišuje od formy B omeprazolu pomocou röntgenovej práškovej difrakcie, metódy, ktorá je bežne známa. Ďalšou vhodnou metódou na analýzu, charakterizovanie a rozlíšenie formy A omeprazolu od formy B omeprazolu je Ramanova spektroskopia.

Forma A omeprazolu je účinná ako inhibítor sekrécie žalúdočnej kyseliny a je využiteľná ako protivredový prostriedok. Vo všeobecnejšom význame, môže sa použiť na liečenie stavov spojených so žalúdočnou kyselinou u cicavcov, predovšetkým u človeka, vrátane napríklad stavov, ako je reflux pri zápale pažeráka, gastritída, duodenitída, žalúdočný vred a dvanástnikový vred. Okrem toho sa môže použiť na liečenie ďalších gastrointestinálnych ochorení, kde sa požaduje inhibičný účinok žalúdočnej kyseliny, napríklad pri pacientoch s nevredovou dyspepsiou, pri pacientoch so symptomatickým refluxným gastroezofágovým ochorením a pri pacientoch s gastrinómom. Zlúčenina podľa

predloženého vynálezu sa môže tiež použiť pri pacientoch v situáciách intenzívnej starostlivosti, pri pacientoch s akútnym krvácaním horného gastrointestinálneho traktu, pre- a postoperačne na zamedzenie aspirácie žalúdočnej kyseliny a na liečenie stresovej ulcerácie. Okrem toho sa zlúčenina podľa predloženého vynálezu môže využiť tiež na liečenie psoriázy ako aj na liečenie infekcií *Helicobacter* a s nimi súvisiacich ochorení. Zlúčenina podľa predloženého vynálezu sa môže tiež použiť na liečenie zápalových stavov u cicavcov, vrátane človeka.

Na poskytnutie pacientovi účinnej dávky formy A omeprazolu podľa predloženého vynálezu sa môže použiť akákoľvek vhodná cesta. Môžu sa napríklad použiť perorálne alebo parenterálne prípravky a podobne. Dávkové formy zahŕňujú kapsule, tablety, disperzie, suspenzie a podobne, napríklad entericky poťahované kapsule a/alebo tablety, kapsule a/alebo tablety obsahujúce entericky poťahované granule omeprazolu. Vo všetkých dávkových formách sa forma A omeprazolu môže zmiešať s ďalšími vhodnými zložkami.

Predložený vynález sa ďalej týka farmaceutických kompozícií obsahujúcich formu A omeprazolu ako účinnú zložku, spolu s farmaceuticky prijateľným nosičom, riedidlom alebo excipientom a prípadne ďalšími terapeutickými zložkami. Kompozície obsahujúce ďalšie terapeutické zložky sú predovšetkým zaujímavé pri liečení infekcií *Helicobacter*. Vynález tiež poskytuje použitie formy A omeprazolu na výrobu lieku na použitie pri liečení stavov súvisiacich so žalúdočnou kyselinou, pričom tento spôsob zahŕňa podávanie subjektu trpiacemu uvedeným stavom terapeuticky účinné množstvo formy A omeprazolu.

Kompozície podľa predloženého vynálezu zahŕňujú kompozície vhodné na perorálne alebo parenterálne podávanie. Kompozície sa môžu vhodne poskytovať v jednotkových dávkových formách a pripravovať sa s použitím akýchkoľvek postupov známych zo stavu techniky.

Pri praktickom uskutočnení vynálezu, najvhodnejšia cesta podávania ako aj rozsah terapeutickú dávku formy A omeprazolu v každom jednotlivom prípade bude závisieť od povahy a závažnosti ochorenia, ktoré sa má liečiť. Dávka a frekvencia dávky sa taktiež môže meniť v závislosti od veku, telesnej hmotnosti a odozvy jednotlivého pacienta. Špecifické požiadavky môžu byť potrebné u

pacientov, ktorí majú Zollinger-Ellisonov syndróm, ako je potreba vyšších dávok než je priemerná dávka pre pacienta. Pre deti a pacientov s chorobami pečene ako aj pre pacientov s dlhodobou liečbou budú vo všeobecnosti osožné dávky, ktoré sú o niečo nižšie ako je priemerná dávka. Teda pri niektorých stavoch môže byť potrebné, aby sa použili dávky, ktoré sú mimo uvedené rozsahy. Takéto vyššie a nižšie dávky spadajú do rozsahu predloženého vynálezu.

Vo všeobecnosti, vhodná orálna dávková forma pokrýva rozsah dávky od 5 mg do 250 mg z celkovej dennej dávky, podávanej v jednej jednoduchej dávke alebo v rovnomerne rozdelených dávkach. Výhodný rozsah dávok predstavuje od 10 mg do 80 mg.

Zlúčenina podľa predloženého vynálezu sa môže kombinovať ako účinná zložka v dokonalej zmesi s farmaceutickým nosičom podľa zvyčajných metodík, ako sú orálne prípravky opísané v dokumentoch WO 96/01623 a EP 247 983, obsah ktorých je tu týmto ako celok začlenený vo forme odkazu.

Môžu sa tiež použiť kombinačné terapie obsahujúce formu A omeprazolu a ďalšie účinné zložky v oddelených dávkových formách alebo v jednej ustálenej dávkovej forme. Príklady takýchto účinných zložiek zahŕňujú antibakteriálne zlúčeniny, nesteroidné protizápalové prostriedky, antacidné činidlá, algináty a prokinetické prostriedky.

Nasledujúce príklady slúžia na ďalšiu ilustráciu prípravy zlúčeniny podľa predloženého vynálezu, t.j. formy A omeprazolu, avšak nie sú mienené ako obmedzenie rozsahu vynálezu, ktorý je definovaný vyššie alebo nárokovaný nižšie.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava formy A omeprazolu

Omeprazol (55,8 g) sa pri laboratórnej teplote pridal do metanolu (348 ml) obsahujúceho amoniak (1,3 ml; 25 %). Suspenzia sa potom miešala v tme počas približne 45 hodín a potom sa prefiltrovala. Filtrát sa sušil počas 18 hodín pri teplote 30 °C pri zníženom tlaku (menej ako 5 mbar). Výťažok: 43,9 g.

Príklad 2

Príprava formy B omeprazolu

Omeprazol (50 g) sa pridal do metanolu (750 ml) obsahujúceho čpavok (0,7 ml; 25 %) pri teplote 50 °C. Roztok sa následne prefiltraval a ochladil v priebehu asi 20 minút na teplotu približne 0 °C. Vytvorené kryštály sa odfiltrovali a premyli sa s ľadovo chladným metanolom a potom sa vysušili. Filtrát sa sušil počas 24 hodín pri teplote 40 °C pri zníženom tlaku (menej ako 5 mbar). Výťažok: 39 g.

Príklad 3

Charakterizácia formy A omeprazolu a formy B omeprazolu s použitím röntgenovej práškovej difrakcie

Röntgenová difrakčná analýza sa uskutočnila podľa štandardných postupov, ktoré možno nájsť napríklad v publikáciách Bunna, C. W. (1948), *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, London alebo Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), *X-Ray Diffraction Procedures*, John Wiley and Sons, New York. Parametre elementárnych buniek pre formu A a B omeprazolu sa vypočítali z Guinierových röntgenových práškových difraktogramov s použitím programu „TREOR“ od Wenera, P.-E., Erikssona, L. a Westdahla, M., *J. Appl. Crystallogr.* **18** (1985) 367 - 370. Skutočnosť, že polohy všetkých pikov v difraktogramoch pre formu A a formu B omeprazolu sa môžu vypočítať s použitím parametrov príslušných elementárnych buniek dokazuje, že elementárne bunky sú správne a že difraktogramy sú preukaznými pre čisté formy. Difraktogram formy A omeprazolu, pripravenej podľa príkladu 1 predloženej prihlášky vynálezu, je znázornený na obrázku 1 a difraktogram formy B omeprazolu, pripravenej podľa príkladu 2 predloženej prihlášky vynálezu je znázornený na obrázku 2.

Piky, zhodné s d-hodnotami vypočítanými z Braggovho vzorca a intenzít, sa získali z difraktogramov pre formu A omeprazolu a pre formu B omeprazolu a sú uvedené v tabuľke 1. V tejto tabuľke sú taktiež uvedené parametre elementárnych buniek pre formu A omeprazolu a formu B omeprazolu. Relatívne intenzity sú menej spoľahlivé a namiesto číselných hodnôt sa používajú nasledovné definície:



% relatívnej intenzity

definícia

25-100

vs (very strong - veľmi silný)

10-25

s (strong - silný)

3-10

m (medium - stredný)

1-3

w (weak - slabý)

Z tabuľky 1 boli vynechané niektoré ďalšie slabé alebo veľmi slabé piky nájdené v difraktogramoch.

Tabuľka 1

Údaje röntgenovej práškovej difrakcie pre formu A omeprazolu a formu B omeprazolu uvedené na obrázkoch 1 a 2. Všetky zaznamenané piky pre formu A omeprazolu a formu B omeprazolu sa môžu označiť s nižšie uvedenými elementárnymi bunkami.

Forma A		Forma B	
d-hodnota (Å)	Relatívna intenzita	d-hodnota (Å)	Relatívna intenzita
9,5	vs	9,6	vs
7,9	s	8,0	m
7,4	w	7,9	m
7,2	vs	7,5	w
6,0	m	7,1	vs
5,6	s	5,9	m
5,2	s	5,6	m
5,1	s	5,3	s
4,89	w	5,1	s
4,64	m	4,54	m
4,60	m	4,48	s
4,53	w	4,41	m
4,49	m	4,14	w
4,31	m	3,75	s
4,19	w	3,57	m
4,15	w	3,47	s
3,95	w	3,40	w
3,71	s	3,28	s
3,59	m	3,22	m
3,48	m	3,02	w
3,45	s	2,97	w
3,31	w	2,87	w
3,22	s	2,37	w
3,17	m		
3,11	w		
3,04	w		
3,00	w		
2,91	w		
2,86	w		
2,85	w		
2,75	w		
2,67	w		
2,45	w		
2,41	w		

Triklinickými elementárnymi bunkami sú:

Forma A elementárnej bunky:

$$a = 10,410 (4) \text{ \AA}$$

$$b = 10,468 (3) \text{ \AA}$$

$$c = 9,729 (4) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 111,51 (3)^\circ$$

$$\beta = 116,78 (3)^\circ$$

$$\gamma = 90,77 (3)^\circ$$

Forma B elementárnej bunky:

$$a = 10,257 (10) \text{ \AA}$$

$$b = 10,717 (6) \text{ \AA}$$

$$c = 9,694 (10) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 112,14 (7)^\circ$$

$$\beta = 115,56 (5)^\circ$$

$$\gamma = 91,76 (7)^\circ$$

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Forma A omeprazolu, vyznačujúca sa tým, že je termodynamicky stabilná pri laboratórnej teplote.
2. Forma A omeprazolu, vyznačujúca sa tým, že je v podstate nehygroskopická.
3. Forma A omeprazolu podľa nároku 1 alebo 2, vyznačujúca sa tým, že poskytuje difrakčný práškový röntgenogram, ktorý v podstate vykazuje nasledujúce d-hodnoty

Forma A		Forma B	
d-hodnota (Å)	Relatívna intenzita	d-hodnota (Å)	Relatívna intenzita
9,5	vs	3,71	s
7,9	s	3,59	m
7,4	w	3,48	m
7,2	vs	3,45	s
6,0	m	3,31	w
5,6	s	3,22	s
5,2	s	3,17	m
5,1	s	3,11	w
4,89	w	3,04	w
4,64	m	3,00	w
4,60	m	2,91	w
4,53	w	2,86	w
4,49	m	2,85	w
4,31	m	2,75	w
4,19	w	2,67	w
4,15	w	2,45	w
3,95	w	2,41	w

4. Forma A omeprazolu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, vyznačujúca sa tým, že má triklinické elementárne bunky s parametrami
 $a = 10,410(4) \text{ \AA}$, $b = 10,468(3) \text{ \AA}$, $c = 9,729(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 111,51(3)^\circ$, $\beta = 116,78(3)^\circ$,
 $\gamma = 90,77(3)^\circ$.
5. Omeprazol, vyznačujúci sa tým, že obsahuje viac ako 70 % hmotnostných formy A omeprazolu, podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4.
6. Spôsob prípravy formy A omeprazolu, definovanej v ktoromkoľvek z nárokov 1 až 4, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa kroky

- a) rozpustenie alebo suspendovanie ktorejkoľvek formy alebo zmesi ktorejkoľvek formy, vo vhodnom rozpúšťadle;
 - b) ponechanie roztoku kryštalizovať, prípadne s použitím formy A omeprazolu na vyvolanie kryštalizácie; a
 - c) izoláciu takto získanej formy A omeprazolu.
7. Spôsob podľa nároku 6, vyznačujúci sa tým, že rozpúšťadlo použité v kroku a) je zvolené zo skupiny zahrňujúcej metanol, etanol, acetón, etylacetát, metyl-*terc*-butyéter, toluén alebo akúkoľvek ich zmes.
 8. Spôsob podľa nároku 6 alebo 7, vyznačujúci sa tým, že krok a) sa uskutočňuje pri teplote 15 až 25 °C.
 9. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 6 až 8, vyznačujúci sa tým, že krok b) sa uskutočňuje v priebehu predĺženého časového obdobia.
 10. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 6 až 9, vyznačujúci sa tým, že krok b) sa uskutočňuje v priebehu 2 hodín.
 11. Forma A omeprazolu, pripravená spôsobom podľa ktoréhokoľvek z nárokov 6 až 10.
 12. Farmaceutický prípravok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje omeprazol, definovaný v ktoromkoľvek z nárokov 1 až 5, v zmesi s farmaceuticky prijateľným excipientom.
 13. Použitie omeprazolu definovaného v ktoromkoľvek z nárokov 1 až 5, ako účinnej zložky na výrobu lieku na liečenie gastrointestinálnych ochorení.
 14. Spôsob liečenia gastrointestinálnych ochorení, vyznačujúci sa tým, že zahrňuje podávanie terapeuticky účinného množstva omeprazolu, definovaného v ktoromkoľvek z nárokov 1 až 5, pacientovi, ktorý trpí gastrointestinálnym ochorením.