

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.11.2003**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.11.2002**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2002/1597**
(33) Země priority: **SK**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č. 8/2004)

(21) Číslo dokumentu:

2003-3024

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. :
C 07 C 217/74
C 07 C 213/10
\\(A 61 K 31/135)

(71) Přihlašovatel:
SLOVAKOFARMA, A. S., Hlohovec, SK

(72) Původce:
Gažovič Anton Ing., Hlohovec, SK
Škoda Alojz Ing. PhD., Hlohovec, SK

(74) Zástupce:
Guttmann Michal JUDr. Ing., Nad Štolou 12, Praha 7,
17000

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Způsob přípravy a čištění tramadolu a
tramadol-hydrochloridu**

(57) Anotace:
Je popsán nový způsob přípravy a čištění tramadolu a tramadol-hydrochloridu pro farmaceutické použití. Při syntéze tramadolu Grignardovou reakcí vznikají vedle požadovaného (RR,SS)-tramadolu také (RS.SR)-tramadol a 6- a/nebo 1-olefiny jako vedlejší produkty. Při způsobu podle řešení se (RS, SR)-tramadol epimeruje v přítomnosti kyselin a při nízké teplotě na trans-tramadol. Z roztoku směsi izomerů tramadolu v organickém rozpouštědle se izoluje tuhý tramadol, který se případně převede na tramadol-hydrochlorid.

CZ 2003 - 3024 A3

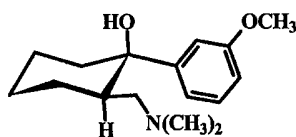
Způsob přípravy a čištění tramadolu a tramadol-hydrochloridu

Oblast techniky

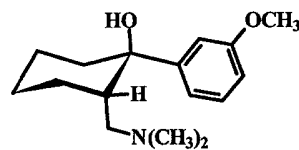
Vynález je z oblasti farmaceutické výroby, týká se syntézy a čištění tramadolu a jeho hydrochloridu, který se v terapeutické praxi používá jako analgetikum.

Dosavadní stav techniky

Tramadol, 2-*N,N*-dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyfenyl)-1-cyklohexanol, který má ve své struktuře dvě chirální centra, se vyskytuje v formě čtyř enantiomerů, resp. dvou diastereoizomerů: (*RR,SS*)-tramadol a (*RS,SR*)-tramadol. Pouze (*RR,SS*)-tramadol se považuje za biologicky účinnou látku, proto se látka určená pro humánní použití sleduje na obsah (*RS,SR*)-diastereoizomeru, jako nežádoucí nečistoty.



(*RR,SS*)-Tramadol



(*RS,SR*)-Tramadol

Při výrobě tramadolu se používá známý způsob využívající reakci 3-methoxyfenyl-magnesiumbromidu s 2-*N,N*-dimethylaminomethylcyklohexanonem v tetrahydrofuranu (Grignardova reakce). Hydrolýzou adičního meziproductu se získá směs (*RR,SS*)-tramadolu a (*RS,SR*)-tramadolu v molárním poměru cca 4:1.

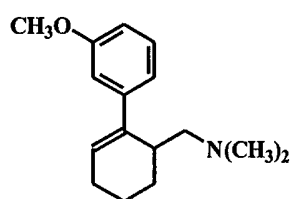
Na přípravu (*RR,SS*)-tramadolu se dosud používá několik způsobů. Podle US 3,830,934 (1974) se připravená směs (*RR,SS*)/(*RS,SR*)-tramadol-hydrochloridu dělí extrakcí vlhkým dioxanem za tepla. Pevný rafinát obsahuje (*RR,SS*)-tramadol-hydrochlorid, z dioxanového extraktu se získá směs s obsahem 25 – 30 % (*RS,SR*)-tramadol-hydrochloridu. Vznik dvou frakcí produktu, jako i vysoká technická náročnost s použitím toxických rozpouštědel (dioxan, dichlormethan) byl důvodem dalšího vývoje způsobu. Nevýhodou tohoto způsobu je, že oddělený *cis*-tramadol se dále nevyužívá a je odpadem.

Podle patentů IL 103096 (1992) a US 5414129 (1995) se (*RR,SS*)-tramadol-hydrochlorid izoluje ze směsné soli tramadol-hydrochloridu (60% (*RR,SS*)- a 10% (*RS,SR*)-tramadolu) krystalizací ze směsi rozpouštědel sestávajících z alkoholů, ketonů a esterů. Tímto způsobem se ze způsobu výroby vylučují toxické rozpouštědla dioxan a dichlormethan. Při tomto způsobu se však dosahuje nízká selektivita, krystalizaci je potřebné vícekrát opakovat, čímž se snižuje výtěžek separace.

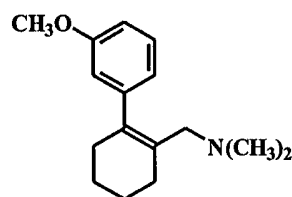
Zveřejněná mezinárodní přihláška WO 99/03820 (1999) definuje tramadol-hydrát, jeho použití v lékových formách a při výrobě tramadol-hydrochloridu. Při postupu podle uvedeného spisu se izoluje požadovaný izomer tramadol-hydrátu krystalizací směsi získané po Grignardově reakci z ethylacetátu. Vyhovující čistota (*RR,SS*)-tramadol-hydrátu se podle uvedeného způsobu dosáhne až po rekrystalizaci, což snižuje celkový výtěžek procesu.

Použití tramadol-hydrátu při izolaci ze směsi izomerů a jeho použití na výrobu látky je předmětem i zveřejněných mezinárodních přihlášek WO 99/36389 (1999) a WO 00/78705 (2000). Využití tramadol-hydrátu zjednodušuje způsob výroby (*RR,SS*)-tramadol-hydrochloridu, ale při separaci směsi (*RS,SR*)/(*RR,SS*)-tramadol-hydrátu zůstává nepoužitelná frakce obsahující vysoký podíl (*RS,SR*)-tramadolu.

Patent US 5672755 (1997) popisuje způsob čištění a izolace (*RR,SS*)-tramadolu z jeho směsi s (*RS,SR*)-izomerem. (*RS,SR*)-tramadol při zvýšené teplotě v přítomnosti kyselého katalyzátoru za podmínek uvedených ve způsobu přednostně dehydratuje na 6-olefin(1-(3-methoxyfenyl)-2-dimethylaminomethyl-cyklohex-6-en) a 1-olefin (1-(3-methoxyfenyl)-2-dimethylaminomethyl-cyklohex-1-en), a jen částečně epimeruje na (*RR,SS*)-izomer. Nevýhodou tohoto způsobu je vznik vedlejších, hlavně dehydratovaných produktů, které se sice podle vynálezu v dalším způsobu oddělí od tramadolu, ale nevratně snižují výtěžek produktu.



6-olefin



1-olefin

Předmětem zveřejněné přihlášky vynálezu SK PP 1656-98 je epimerace (*RS,SR*)-tramadolu ve směsi s (*RR,SS*)-tramadolem v přítomnosti kyselin. Při řízení selektivity je potřebná nižší teplota reakce, 20 až 60°C, kdy se dosahuje skoro kvantitativní přeměny *cis*-izomeru, ale po dobu 4 až 6 týdnů, což ekonomicky znevýhodňuje výrobní proces.

Uvedené nevýhody při průmyslové realizaci je možné odstranit způsobem podle předloženého vynálezu.

Podstata vynálezu

Při přípravě směsi (*RS,SR*)/(*RR,SS*)-tramadol-hydrochloridu podle vynálezu se používá známý způsob Grignardové reakce 3-methoxyfenylmagnesiumhalogenidu, připraveného z kovového horčíku a 3-bromanizolu, s 2-dimethylaminomethylcyklohexanonem v tetrahydrofuranu.

Reakční komplex se hydrolyzuje nasyceným vodným roztokem chloridu amonného, roztok tramadolu v tetrahydrofuranu se oddělí, zahustí a získá se koncentrát tramadolu s obsahem báze ve výši 90% a se zastoupením izomerů *trans:cis* asi 4:1. Při tomto kroku vznikají jako vedlejší produkty i 6- a 1-olefiny. Směs izomerů obsahující i 6- a/nebo 1-olefiny se zpracuje podle vynálezu epimerací obsaženého (*RS,SR*)-tramadolu v přítomnosti kyseliny. Jako kyselina se použije minerální kyselina, jako kyselina sírová nebo fosforečná, silná organická kyselina obsahující sulfoskupinu, jako kyselina 4-toluensulfonová. Při způsobu podle vynálezu se pracuje s molárním poměrem zúčastněných složek kyselina: tramadol minimálně 1:1, výhodně 2:1 až 10:1, při teplotě 20 až 45°C, přičemž dochází k přeměně (*RS,SR*)-izomeru na (*RR,SS*)-tramadol.

Podle vypracovaných podmínek epimerace se proces udržuje při selektivní oblasti reakce tak, aby se dosáhl poměr (*RR,SS*) : (*RS,SR*)-izomerů minimálně 81:19, přičemž se téměř úplně potlačí dehydratační reakce a vznik olefinů tramadolu.

Po skončení epimerace se reakční směs neutralizuje hydroxydem amonným do pH 8 až 10. Uvolněné báze se podle způsobu extrahují do organického rozpouštědla jako jsou lineární nebo rozvětvené uhlovodíky s počtem uhlíků C₅ až C₇ uhlovodíky samotné nebo

ve směsi, ethery obecného vzorce $C_nH_{2n+2}O$, kde $n = 4$ až 8 , ketony obecného vzorce $C_nH_{2n}O$, kde $n = 3$ až 8 , nebo estery organických kyselin obecného vzorce $C_nH_{2n}O_2$, výhodně ethylacetát.

Poměr tramadolu k použitému objemu rozpouštědla je specifický pro výtěžek, výhodný je poměr hmotnosti tramadolu k objemu rozpouštědla $1:1$ až 3 . Při použití většího objemu rozpouštědla se obvykle získá nižší výtěžek a snižuje se selektivita dělení. Roztok tramadolu se míchá do vzniku trvalého zákalu, který obvykle vzniká už při oddělování vodné vrstvy a z roztoku se vylučuje tuhý tramadol, v krystalické formě, nebo jako amorfni hmota, obsahující dominantně (RR,SS) -izomer. Roztok se dále míchá při teplotě 0 až $5^\circ C$. Tuhý tramadol se odfiltruje, promyje vychlazeným rozpouštědlem, vysuší a použije na výrobu látky (RR,SS) -tramadol-hydrochloridu.

Způsob podle vynálezu je vhodný i na zpracování směsi $(RS,SR)/(RR,SS)$ -tramadolu z louhů po oddělení krystalického tramadolu a také této směsi z louhů po krystalizaci (RR,SS) -tramadol-hydrochloridu. V loužích se zakoncentruje (RS,SR) -tramadol, který je tímto způsobem možné zpracovat na požadovanou látku.

Překvapivě tento způsob je výhodný tím, že přípravou směsi na epimeraci, způsobem epimerace, zpracováním reakční směsi po epimeraci a následným způsobem izolace krystalického tramadolu se zamezí vzniku a kumulaci vedlejších látek, zejména 6 -a 1 -olefinů, ve zpracovávané směsi a způsob je možné opakovat.

Uvedený způsob přípravy a čištění tramadolu a tramadol-hydrochloridu podle vynálezu je výhodný tím, že nové podmínky provedení epimerace umožňují její spolehlivou regulaci a snižují pravděpodobnost vzniku nežádoucích procesů.

Nový způsob zpracování epimerační směsi s izolací tuhého tramadolu zvyšuje selektivitu a výtěžek meziprojektu a spolehlivost výroby vyhovující soli tramadolu v požadované lékopisné čistotě.

Podle způsobu přípravy se v procesu nepoužívají nebezpečná a toxická rozpouštědla jako dioxan a dichlormethan.

Způsoby výroby podle vynálezu jsou ilustrovány následujícími příklady provedení, které je však v žádném případě neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava směsi izomerů *cis/trans*-tramadolu Grignardovou reakcí

Ke směsi 18,3 g kovového hořčíku v 50 ml tetrahydrofuranu (THF) pod atmosférou dusíku se za míchání přidá 0,7 ml ethylbromidu, po nastartování reakce se ke směsi přidá 150 ml THF. Připraví se roztok 128 g 3-bromanizolu v 150 ml THF, z kterého se přidá k reakční směsi 30 ml a směs se zahřeje na teplotu 60 až 65 °C. Směs začne vřít a postupně v průběhu 3 hodin se přidá zbytek roztoku 3-bromanizolu v THF. Po rozpuštění hořčíku se reakční směs ochladí na teplotu 5 °C a v průběhu 8 hodin se přidá roztok 100 g 2-dimethylaminomethyl-cyklohexanonu (96 %) v 100 ml THF, a teplota směsi se upraví na teplotu 65 až 90 °C. Následně se reakční směs ochladí na teplotu 15 °C a pomalu se nalije do připraveného nasyceného roztoku chloridu amonného (179 g chloridu amonného v 454 ml vody) a teplota se udržuje při 15 až 20 °C. Oddělí se THF vrstva, spodní vodná vrstva se promyje s 200 ml THF, THF vrstvy se spojí a roztok se zahustí za sníženého tlaku. Získá se 145 g koncentráту tramadolu (minimálně 94 %) s poměrem (*RR,SS*)-tramadolu : (*RS,SR*)-tramadolu 81,5 : 18,5 a minoritním obsahem zejména 6-olefinu (do 1%).

Příklad 2

Epimerace *cis*-tramadolu ve směsi izomerů tramadolu a izolace tuhého tramadolu z diethyletheru

Roztok kyseliny sírové (175 ml koncentrované kyseliny sírové a 1200 ml destilované vody) se ochladí na teplotu 5 °C, za míchání se při teplotě 0 až 5 °C po dobu 30 minut přidává roztok 145 g tramadolu (minimálně 94 %), připravený způsobem uvedeným v příkladu 1, a 50 ml diethyletheru. Ze směsi se oddělí vodná vrstva, která se použije na epimeraci a při teplotě 30 °C se epimeruje. Po 5-ti dnech se původní složení směsi (*RR,SS*)-tramadol : (*RS,SR*)-tramadol 81,5 : 18,5 změní na 91 : 8,8 : 0,2 (0,2 podílu představuje produkt dehydratace tramadolu) a epimerace skončí. Reakční směs se ochladí na teplotu

asi 10 °C, extrahuje se 100 ml xylenu, vodná vrstva se oddělí do 4 l baňky, přidá se 400 ml diethyletheru a směs se za míchání ochladí na teplotu 5 °C. Z příkapávací děličky se v průběhu 40 minut příkapává 26%-ní vodný hydroxid amonný do pH 9 (asi 480 ml hydroxidu amonného). Směs se rozdělí na dvě vrstvy, etherová vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje 60 ml diethyletheru. Etherové vrstvy se spojí a míchají do vzniku trvalého zákalu při teplotě cca 15 °C (30 minut), dále se směs ochladí na teplotu 0 až 5 °C a míchá 3 hodiny. Tuhý podíl se odfiltruje, promyje 50 ml diethyletheru vychlazeného na teplotu 5 °C, odsaje se a suší za sníženého tlaku. Získá se 93 g tramadolu s poměrem (*RR,SS*)-tramadol : (*RS,SR*)-tramadol : 6-olefin 98,2 : 1,2 : 0,6, což je 82,5 %-ní výtěžek spočítaný na *trans*-tramadol použitý ve směsi na epimeraci a minimálně 75 %-ní výtěžek spočítaný na produkt z epimerace.

Příklad 3

Epimerace (*RS,SR*)-tramadolu ve směsi izomerů tramadolu a izolace tuhého tramadolu z diizopropyletheru.

Postupuje se způsobem podle příkladu 2, až po extrakci směsi 100 ml xylenu. Vodný roztok v 4 l baňce se míchá s 420 ml diizopropyletheru a směs se za míchání ochladí na teplotu 5 °C. Příkapávací děličkou se v průběhu 30 minut příkapá 26 %-ní vodný hydroxid amonný do pH 9 (asi 480 ml hydroxidu amonného). Směs se rozdělí na dvě vrstvy, etherová vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje 30 ml diizopropyletheru. Etherové vrstvy se spojí a míchají do vzniku trvalého zákalu při teplotě cca 15 °C (30 minut), dále se směs ochladí na teplotu 0 až 5 °C a míchá 2 hodiny. Tuhý podíl se odfiltruje, promyje 50 ml diizopropyletheru vychlazeného na teplotu 5 °C, odsaje se a suší za sníženého tlaku. Získá se 95 g tramadolu s poměrem (*RR,SS*)-tramadol : (*RS,SR*)-tramadol : 6-olefin 98,5 : 1,2 : 0,3, což je 84,7 %-ní výtěžek spočítaný na *trans*-tramadol použitý ve směsi na epimeraci a minimálně 77 %-ní výtěžek spočítaný na produkt z epimerace.

Příklad 4

Příprava tramadolu ze směsi po Grignardově reakci v THF

Postupuje se způsobem podle příkladu 1 do bodu, kdy se THF roztok tramadolu zahustí na objem 400 ml. Směs se míchá do vzniku trvalého zákalu při teplotě 15 °C (cca 30 minut), potom se ochladí na teplotu 0 až 5 °C a při této teplotě se míchá 3 hodiny. Tuhý tramadol se odfiltruje, promyje 50 ml diethyletheru vychlazeného na teplotu 5 °C, odsaje se a suší za sníženého tlaku. Získá se 45 g tuhého tramadolu s poměrem (*RR,SS*)-tramadol : (*RS,SR*)-tramadol 96,9 : 3,1, což je 38 %-ní výtěžek spočítaný na *trans*-tramadol z použité Grignardovy směsi.

Příklad 5

Příprava tramadolu ze záhustky z Grignardovy reakce

145 g koncentráту tramadolu s poměrem

(*RR,SS*)-tramadol : (*RS,SR*)-tramadol 81,5 : 18,5 z příkladu 1 se rozpustí v 462 ml vlhkého diethyletheru při teplotě 25 až 30 °C. Roztok se míchá a chladí do vzniku trvalého zákalu při teplotě okolo 15 °C, potom se teplota sníží na 0 až 5 °C a míchá se 3 hodiny. Tuhý tramadol se odfiltruje, promyje 50 ml diethyletheru, který je vychlazen na teplotu 5 °C, odsaje se a suší za sníženého tlaku. Získá se 85 g krystalického tramadolu s poměrem látek (*RR,SS*)-tramadol : (*RS,SR*)-tramadol 98,9 : 1,1, což je 71 %-ní výtěžek přepočítaný na (*RR,SS*)-tramadol z použité Grignardovy směsi.

Příklad 6

Příprava tramadolu z louhů po izolaci krystalického tramadolu

Roztok kyseliny sírové (44 ml koncentrované kyseliny sírové a 300 ml destilované vody) se ochladí na teplotu 5 °C, za míchání se při teplotě 0 až 5 °C po dobu 30 minut přidává roztok 37 g tramadolu (minimálně 90 %), připravený z louhů po izolaci krystalického tramadolu ve způsobu 2, a 15 ml diethyletheru. Ze směsi se oddělí vodná vrstva, která se použije na epimeraci a zahřeje se na teplotu 30 °C. Po 21 dnech se původní složení směsi (*RR,SS*)-tramadol : (*RS,SR*)-tramadol 66,1 : 33,9 změní na 90 : 10 a epimerace se skončí. Reakční směs se ochladí na teplotu asi 10 °C, extrahuje se 25 ml xylenu, vodná vrstva se oddělí do 2 l baňky, přidá se 100 ml diethyletheru a směs se za míchání ochladí na teplotu 5 °C. Z přikapávací děličky se v průběhu 40 minut přikapá 26%-ní vodný hydroxid amonný do pH 9 (asi 120 ml hydroxidu amonného). Směs se

rozdělí na dvě vrstvy, etherová vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje 15 ml diethyletheru. Etherové vrstvy se spojí a míchají do vzniku trvalého zákalu při teplotě cca 15 °C (30 minut), dále se směs ochladí na teplotu 0 až 5 °C a míchá 3 hodiny. Tuhý podíl se odfiltruje, promyje 15 ml diethyletheru vychlazeného na teplotu 5 °C, odsaje se a suší za sníženého tlaku. Získá se 19,7 g tramadolu s poměrem (*RR,SS*)-tramadol : (*RS,SR*)-tramadol : 6-olefin 97,8 : 1,4 : 0,8, což je 81 %-ní výtěžek spočítaný na (*RR,SS*)-tramadol použitý na epimeraci.

Příklad 7

Epimerace (*RS,SR*)-tramadolu ze záhustky po extrakci louhů z izolace (*RR,SS*)-tramadolu

V kyselině sírové (23 ml koncentrovaná kyselina sírová a 160 ml destilované vody) ochlazené na teplotu 2 °C se za míchání a teploty nepřesahující 5 °C rozpustí zbytek (20 g, složení 67,5% (*RS,SR*)-tramadolu, 29,7 % (*RR,SS*)-tramadolu a 2,8 % 6-olefinu) po oddestilování etheru ze separace (*RR,SS*)-tramadolu (podle způsobu uvedeného v příkladu 2). Připravený roztok se extrahuje 15 ml diethyletheru. Ze směsi se oddělí vodná vrstva, která se použije na epimeraci při teplotě 28 °C. Po 30-ti dnech je složení epimerační směsi (*RR,SS*)-tramadol : (*RS,SR*)-tramadol : 6-olefin 79,46 % : 16,40 % : 3,1 % (molární poměr (*RR,SS*)-tramadol : (*RS,SR*)-tramadol 82,9 : 17,1) a epimerace se skončí. Reakční směs se ochladí na teplotu asi 10 °C, extrahuje 15 ml xylenu, vodná vrstva se oddělí, přidá se 60 ml diethyletheru a směs se za míchání ochladí na teplotu 5 °C. Z přikapávací děličky se v průběhu 40 minut přikapává 26%-ní vodný hydroxid amonný do pH 9 (asi 120 ml hydroxidu amonného). Směs se rozdělí na dvě vrstvy, etherová vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje 15 ml diethyletheru. Etherové vrstvy se spojí a míchají do vzniku trvalého zákalu při teplotě cca 15 °C (30 minut), dále se směs ochladí na teplotu 0 až 5 °C a míchá 3 hodiny. Tuhý podíl se odfiltruje, promyje 15 ml diethyletheru vychlazeného na teplotu 5 °C, odsaje se a suší za sníženého tlaku. Získá se 16,2 g tramadolu s poměrem (*RR,SS*)-tramadol : (*RS,SR*)-tramadol : 6-olefin 98,7 : 0,29 : 0,6.

Příklad 8

Příprava tramadol-hydrochloridu

90 g krystalického tramadolu ze způsobu podle příkladu 2 se rozpustí v 90 ml ethanolu. K roztoku se přidá 12 g bezvodého síranu sodného, směs se míchá a filtruje. Filtrát se ochladí na teplotu 5 až 10 °C, přidá se 150 ml diethyletheru a 12,6 g suchého chlorovodíku. Ke směsi se přidá postupně 270 ml diethyletheru a směs se míchá při teplotě 0 až 5 °C ke krystalizaci. Sůl se odstředí, promyje 70 ml diethyletheru a suší při sníženém tlaku a teplotě do 70°C. Získá se 84 g tramadol-hydrochloridu s poměrem látek (*RR,SS*)-tramadol : (*RS,SR*)-tramadol : 6-olefín 99,2 : 0,35 : 0,18. Rekrystalizací této soli ze směsi ethanol diethylether se získá látka (*RR,SS*)-tramadol-hydrochloridu s obsahem minimálně 99,7 % a obsahem vedlejších látek dohromady maximálně 0,3%.

Průmyslová využitelnost

Vynález je využitelný ve farmaceutickém průmyslu při výrobě tramadolu a jeho solí, které se používají jako vysoceúčinné analgetikum v různých lékových formách, např. jako tablety, kapsle, roztoky, čípky apod.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy a čištění tramadolu a tramadol-hydrochloridu, který se používá jako analgetikum, kde tramadol se připraví reakcí 3-methoxyfenyl-magnesiumhalogenidu s 2-dimethylaminomethylcyklohexanonem v tetrahydrofuranu, vzniklý komplex se hydrolyzuje a izoluje se směs (*RR,SS*)-tramadolu, (*RS,SR*)-tramadolu, 6-olefinu a 1-olefinu, vyznačující se tím, že (*RS,SR*)-tramadolu ve směsi s (*RR,SS*)-tramadolem, 6-olefinem a/nebo 1-olefinem se epimeruje v přítomnosti minerální kyseliny, silné organické kyseliny při teplotě 20 až 45 °C na (*RR,SS*)-tramadol, po odstranění nežádoucích vedlejších produktů po epimeraci se směs alkalizuje, uvolněné báze se extrahují organickým rozpouštědlem a izoluje se tuhý (*RR,SS*)-tramadol, který se případně převede na (*RR,SS*)-tramadol-hydrochlorid.
2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že uvedenou minerální kyselinou je výhodně kyselina sírová nebo fosforečná, uvedená silná organická kyselina je výhodně kyselina 4-toluensulfonová, molární poměr kyselina : tramadol je výhodně 2:1 až 10:1 a teplota při epimeraci je výhodně 25 až 35 °C.
3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, vyznačující se tím, že nežádoucí vedlejší produkty po epimeraci se ze směsi extrahují organickým rozpouštědlem jako jsou uhlovodíky, výhodně pentan, hexan, jejich izomery a směsi, aromatické uhlovodíky, výhodně toluen, ethery, výhodně diethylether, methyl(2-methylpropyl)ether, methyl(butyl)ether, ketony, výhodně 4-methyl-2-pentanon a estery organických kyselin, výhodně ethylacetát.
4. Způsob podle nároku 1 až 3, vyznačující se tím, že směs po epimeraci se alkalizuje, uvolněné báze se extrahují do organického rozpouštědla jako jsou lineární nebo rozvětvené uhlovodíky s počtem uhlíků C₅ až C₇ uhlovodíky samotné nebo ve směsi, ethery obecného vzorce C_nH_{2n+2}O, kde n = 4 až 8, ketony obecného vzorce C_nH_{2n}O, kde n = 3 až 8, nebo estery organických kyselin obecného vzorce C_nH_{2n}O₂, kde n = 3 až 6, výhodně ethylacetát.

5. Způsob podle nároků 1 až 4, vyznačující se tím, že z roztoku směsi (RS,SR) -, (RR,SS) -tramadolu, 1-olefinu a 6-olefinu v organickém rozpouštědle se izoluje tuhý (RR,SS) -tramadol, který se zpracuje na tramadol-hydrochlorid reakcí s chlorovodíkem ve směsi ethanol a ether.
6. Způsob podle nároků 1 až 5, vyznačující se tím, že na epimeraci se použije směs izomerů tramadolu, 1-olefinu a 6-olefinu ze způsobů přípravy a čištění tramadolu a/nebo jeho soli.