Нийлмэл найрлагатай шахмал эм гарган авах технологи боловсруулах, чанарыг үнэлэх асуудалд

Л.Марал[1,2], Д.Батдорж[2], Г.Ганчимэг[2], С.Бадамцэцэг[2], Р.Лхаасүрэн[2], Б.Баясгалан[1]

[1]АШУҮИС, ЭЗС, Эмийн технологийн тэнхим
[2]Эм Судлалын Хүрээлэн
Цахим шуудан: maral.lhagva@gmail.com, Утас: 99774526

Түлхүүр үг:
Парацетамол
Нойтон мөхлөг
Шахмал эм
Чанарын үзүүлэлт

Товч утга:
Үндэслэл: Томуу, томуу төст өвчин нь богино хугацаанд олон хүнийг хамран өвчлүүлж, хүндрэл, эндэгдэлд хүргэдгэдэг нийгмийн эрүүл мэндийн тулгамдсан асуудлын нэг төдийгүй ДЭМБ-ын судалгаагаар жил бүр 3-5 сая хүн томуугийн улмаас хүндэрч, 290-650 мянган хүн нас барж байгаа талаар онцолсон байна[1]. Эмнэлзүйн шинж тэмдгийн үед шалтгааны эсрэг эмчилгээтэй хавсарч халуурах, толгой өвдөх, үе мөч-булчин өвдөх, хамар битүүрэх, нусгайрах, нулимс гоожих гэх зэрэг шинж тэмдгийн эсрэг эмчилгээ хийгддэг[2,3]. Манай улсын эмийн зах зээл дээр ханиад томууны үед хэрэглэгддэг уламжлалт эм, ургамлын гаралтай эм болон цэр ховхлох, халуун бууруулах үйлдэлтэй ерөнхий нэршлийн эмүүдийг дотооддоо үйлдвэрлэдэг боловч хавсарсан шинж тэмдгийн эмчилгээнд хэрэглэх хосолсон найрлага бүхий эмийн судалгаа одоогоор манай оронд хийгдээгүй байна[4]. Иймээс бид амьсгалын дээд замын цочмог үрэвсэл ба ханиад томууны үед илрэх зовуурь, эмгэг шинж тэмдгүүдийг хөнгөвчлөх ацетаминофен, фенилэфриний гидрохлорид, хлорфенирамины малеатын хосолсон найрлага бүхий импортыг орлохуйц шахмал эмийн технологийг судлах нь энэхүү судалгааны үндэслэл болж байна. **Зорилго:** Нийлмэл найрлагатай шахмал эмийн технологийг боловсруулж, чанарыг үнэлэх. **Арга, аргачлал:** Бид нэг шахмалд ацетаминофен 325 мг, фенилэфриний гидрохлорид 5 мг, хлорфенираминий малеат 1 мг агуулагдахаар тооцож, туслах бодисыг тохирох хэмжээгээр өөр өөр харьцаагаар сонгож, чийгтэй мөхлөгжүүлэх аргаар туршилтын 4 загвар шахмал гарган авсан. Хэлбэржүүлэлтийн өмнөх судалгааг Европын фармакопей (ЕР-2015)-ийн аргачлалын дагуу тодорхойлж S250 автомат шахмалын машинаар хэлбэржүүлж шахмал гарган авав. Шахмал эмийн физик үзүүлэлтүүд, микробиологийн үзүүлэлтийг БНХАУ-ын Фармакопей (СР-2020)-ийн дагуу шахмал эмийн шаардлагын дагуу тодорхойлов. Нийлмэл найрлагатай шахмал эмийн найрлагад агуулагдах үндсэн үйлчлэгч бодисын хэмжээг Өндөр идэвхт шингэний хроматографи (ӨИШХ)-ийн аргаар тодорхойлов. **Үр дүн:** Туршилтын А3, А4 загварын шахмалын урсах чанар, шахагдах чадвар нь (ЕР-2015)-ийн шаардлагыг хангаж байлаа. Үндсэн үйлчлэгч бодисын агууламжийг (ӨИШХ)-ийн аргаар тодорхойлоход А3 загварын шахмалд Ацетаминофены агууламж мг/шахмал 321.77±0.85, Фенилэфрины гидрохлорид, мг/шахмал 5.03±0.01, Хлорфенамины малеат, мг/шахмал 2.18±0.03 тус тус агуулагдаж байсан нь хамгийн тохиромжтой болохыг тогтоолоо. **Дүгнэлт:** 1. Нийлмэл найрлагатай шахмал эмийг А3 загварын найрлагаар, чийгтэй мөхлөгжүүлэх аргаар гарган авах нь тохиромжтой болохыг тогтоолоо. 2. Нийлмэл найрлагатай А3 загвар шахмал нь гадна байдал, дундаж жин, бат бөх чанар, уусалт, үйлчлэгч бодисын агууламж болон микробиологийн үзүүлэлтээр чанарын шаардлага хангаж байна.

Үндэслэл: Томуу, томуу төст өвчин нь богино хугацаанд олон хүнийг хамран өвчлүүлж, хүндрэл, эндэгдэлд хүргэдгээрээ нийгмийн эрүүл мэндийн тулгамдсан асуудлын нэг бөгөөд ДЭМБ-ын судалгаагаар жил бүр 3-5 сая хүн томуугийн улмаас хүндэрч, 290-650 мянган хүн нас барж байна[1]. Уг өвчний явц өвчтөний эрүүл мэндийн ерөнхий байдал, нас, өмнө нь тухайн хэв шинжийн вирусээр үүссэн өвчтэй хүнтэй хамт байсан эсэхээс хамаарч эмнэлзүйн явцын хөнгөн, хүндэвтэр, хүнд, хэт хордлогот гэсэн 4 хэлбэр үүсэж, шинж тэмдэг илэрдэг байна[2]. Эмнэлзүйн шинж тэмдгийн үед шалтгааны эсрэг эмчилгээтэй хавсарч халуурах, толгой өвдөх, үе мөч-булчин өвдөх, хамар битүүрэх, нусгайрах, нулимс гоожих гэх зэрэг шинж тэмдгийн эсрэг эмчилгээ хийгддэг[3]. Манай улсын эмийн зах зээл дээр ханиад томууны үед хэрэглэгддэг уламжлалт эм, ургамлын гаралтай эм болон цэр ховхлох, халуун бууруулах үйлдэлтэй ерөнхий нэршлийн эмүүдийг дотооддоо үйлдвэрлэдэг боловч хавсарсан шинж тэмдгийн эмчилгээнд хэрэглэх хосолсон найрлага бүхий эмийн судалгаа одоогоор манай оронд хийгдээгүй байна[4]. Иймээс бид амьсгалын дээд замын цочмог үрэвсэл ба ханиад томууны үед илрэх зовуурь, эмгэг шинж тэмдгүүдийг хөнгөвчлөх ацетаминофен, фенилэфриний гидрохлорид, хлорфенирамины малеатын хосолсон найрлага бүхий импортыг орлохуйц шахмал эмийн технологийг боловсруулахаар зорьж байна. Найрлагад орж буй ацетаминофен нь простагландины нийлэгжилтийг саатуулснаар ноцицепторын мэдрэмжийг багасган өвдөлт намдаах, нугасны шингэний простагландиныг багасгаж гипоталамусын дулаан зохицуулгын төвийг хэвийн ажиллагаанд оруулснаар халуун бууруулах, хлорфенирамины малеат нь гистамин H_1 рецепторт хориг үүсгэснээр харшлын аливаа илрэл болон судасны нэвчимтгий чанарыг багасгах бол фенилэфриний гидрохлорид нь α-адренарецепторыг сэргээснээр хамар, дайврын салстын хаван, улайлтыг багасгаж, хамрын амьсгалыг хөнгөвчлөх ба Монгол улсын эмийн бүртгэлд ижил найрлага бүхий 7 орны уусдаг нунтаг болон шахмал хэлбэрийн 17 нэршлийн эм бүртгэгдсэн байна[5-7].

Зорилго: Нийлмэл найрлагатай шахмал эм гарган авах технологийг боловсруулах, шахмалын чанарыг үнэлэх.

Зорилт:

1. Нийлмэл найрлагатай шахмал эм гарган авах технологийг боловсруулах.
2. Нийлмэл найрлагатай шахмал эмийн чанарыг үнэлэх.

Арга, аргачлал:

1. Материал: Судалгаанд үндсэн түүхий эдээр БНХАУ-ын GMP үйлдвэрийн шаардлага хангасан “Hebei Jiheng Pharmaceutical Co., Ltd” ацетаминофен, “Shenzhen Oriental Pharmaeutical Co., Ltd” Фенилэфриний гидрохлорид, “Boai NKY Medical holding Ltd” тус тус үйлдвэрт үйлдвэрлэсэн хлорфенирамины малеат, туслах бодисоор микрокристалл целлюлоз, поливинилпирролиддин, натрийн карбоксиметилл цардуул, натрийн кроскармелоз, стеараны хүчил, коллоид силикон диоксид, магнийн стеарат зэрэг түүхий эдүүдийг ашигласан ба S250 Smart-Kilian автомат шахмалын машин, RC-8DS маркийн уусалт тодорхойлох багажийг ашиглав.

2. Арга зүй: Нэг шахмалд ацетаминофен 325 мг, фенилэфриний гидрохлорид 5 мг, хлорфенирамины малеат 1 мг агуулагдахаар тооцож, туслах бодисыг янз бүрийн харьцаагаар жинлэж чийгтэй мөхлөгжүүлэх аргаар туршилтын 4 загвар шахмал бэлтгэв. Шахмалын түүхий эдүүдийг хуурай хольж холбогч бодис ашиглан чийгтэй мөхлөгжүүлсэн. Ингэхдээ мөхлөгийн асгарах жинг И.А. Муравьсв, Ю.Г. Пшуков нарын аргаар, Каррын индекс, Хауснерийн харьцаа, урсах чанарыг Европийн фармакопей (ЕР-2014)-ийн аргачлалын дагуу тодорхойлсон[8-11]. Шахмал эмийн физик үзүүлэлтүүд, микробиологийн үзүүлэлтийг БНХАУ-ын Фармакопей (СР-2020)-ийн дагуу шахмал эмийн шаардлагын дагуу тодорхойлов[12-16]. Нийлмэл найрлагатай шахмал эмийн найрлагад агуулагдах үндсэн үйлчлэгч бодисын хэмжээг Өндөр идэвхт шингэний хроматографи (ӨИШХ)-ийн аргаар тодорхойлов. Судалгааны үр дүнгийн тоон үзүүлэлтийн статистик боловсруулалтыг SPSS-25.0, GraphAd Prizm программуудыг ашиглан хийж гүйцэтгэв.

Үр дүн: Шахмалын тохиромжтой найрлагыг тогтоохдоо туслах бодисын харьцааг янз бүрээр авч туршилтын 3 (А2 А3 А4) загварын шахмалыг чийгтэй мөхлөгжүүлэх аргаар А1 загварын шахмалыг шууд шахах аргаар туршилтыг бэлтгэсэн. (Хүснэгт 1)

Хүснэгт 1. Нийлмэл найрлагатай шахмал эмийн найрлагыг тодорхойлсон нь.

Бодисууд	Найрлага	Шахмалын загварууд			
		A1	A2	A3	A4
Үндсэн үйлчлэгч	Ацетаминофен 325мг Фенилэфриний гидрохлорид 5мг Хлорфенирамины малеат 1мг	●	●	●	●
Холбогч бодис	Поливинилпиролиддин(K-30)			●	●
	Урьдчилан бэлтгэсэн цардуул		●		●
Дүүргэгч бодис	Микрокристалл целлюлоз	●	●	●	●
Задлагч бодис	Натрийн карбоксиметилл цардуул	●		●	●
	Натрийн кроскармелоз		●	●	
Тогтворжуулагч бодис	Стеараны хүчил	●	●	●	●
Гулсуулагч бодис	Магнийн стеарат	●		●	●
	Коллоид силикон диоксид		●	●	

Шахмалын хэлбэржүүлэлтийн өмнөх судалгаагаар туслах бодисуудын харьцааг мөхлөгийн физик, химийн шинж чанар болон асгарах жин, Хауснерийн харьцаа болон Каррын индексын бодолтод үндэслэн урсах чанарыг үнэлсэн. A3 болон A4 загварын тогшихын өмнөх асгарах жин ижил буюу 0.12 г/см^3, харин тогшсоны дараах асгарах жин 0.135 г/см^3 ба 0.14 г/см^3 байна. Каррын индексын хувийг үндэслэн мөхлөгийн урсах чанарын үр дүнгээс харахад A3, A4 загварын урсах чанар 10-15 буюу урсах чанар хангалттай гэсэн ангилалд хамаарагдаж байгаа бол A1, A2 загварын урсах чанар нь 20-31ийн хооронд буюу урсах чанар хангалтгүй гэсэн ангилалд хамаарагдаж байна. Хауснерын харьцаа A3 загварын мөхлөгийн хувьд 1.125 буюу урсах чанар, шахагдах чанар сайтай байна (Хүснэгт 2).

Хүснэгт 2. Нийлмэл найрлагатай шахмалын хэлбэржүүлэлтийн урьдал судалгааны дүн.

Шахмалын загвар	Асгарах жин (г/см^3)		Хауснерын харьцаа	Каррын индекс %	Урсах чанар, шахагдах чанар
	Тогшихын өмнө	Тогшсоны дараа			
A1	0.28 (**г/см^3**)	0.43 (**г/см^3**)	1.53	34.8±0.0310	Муу
A2	0.38 (**г/см^3**)	0.51 (**г/см^3**)	1.31	24.0±0.0210	Боломжтой
A3	0.12 (**г/см^3**)	0.14 (**г/см^3**)	1.13	10.3±0.0150	Маш сайн
A4	0.12 (**г/см^3**)	0.14 (**г/см^3**)	1.40	14.3±0.0134	Сайн

A1, A2, A3, A4 загварын мөхлөгүүдийн чанарыг үнэлсэн тул S250 Smart-Kilian автомат шахмалын машинаар тохиромжтой даралтын хүчээр шахаж, шахмал эм гарган авав. Шахмалуудын гадна байдал, чанарын үзүүлэлт, тооны тодорхойлолт, дундаж жин, бат бөх чанар, уусалт, микробиологийн үзүүлэлтийг тодорхойллоо. A1, A3, A4 загварын шахмал нь үндсэн үйлчлэгч бодисын агууламж, задралтаар шаардлага хангалаа. A2 загварын шахмал эм нь үндсэн үйлчлэгч бодис шаардлага хангасангүй (Хүснэгт 3).

Хүснэгт 3. Нийлмэл найрлагатай шахмалуудын чанарыг үнэлсэн үр дүн

Үзүүлэлт	Зөвшөөрөгдөх хэмжээ	A1	A2	A3	A4
Гадна байдал	Шар өнгийн, бүтэн ирмэгтэй, дугариг хэлбэртэй шахмал	Тохирсон	Тохирсон	Тохирсон	Тохирсон
Дундаж жин	0.42 г±5 % – аас ихгүй	0.39±0.05	0.41±0.02	0.42±0.01	0.40±0.03
Үрэлтийн хүч	97.0%-иас багагүй	96.1%	99.7%	99.8%	99.6%
Даралтын хүч	0.45 МПа-аас багагүй	1.09±0.10	1.10±0.24	1.14±0.13	1.11±0.17
Задралт	60 минутаас ихгүй	7 минут	2 минут	2 минут	4 минут
Ацетаминофен, мг/шахмал	308.75 мг-аас багагүй	323±0.25	312±0.45	322±0.21	313±0.87
Фенилэфрины гидрохлорид, мг/шахмал	4.5 мг-аас багагүй	4.51±0.04	4.51±0.30	5.03±0.14	4.02±0.08
Хлорфенамины малеат, мг/шахмал	1.8 мг-аас багагүй	1.97±0.21	1.62±0.20	2.18±0.15	2.26±0.14
Микробиологийн үзүүлэлт	Агаартан бактерийн нийт тоо 1 г дээжинд 10^5 КҮН/г-с ихгүй	$1*10^1$	$1*10^1$	$1*10^1$	$1*10^1$
	Хөгц мөөгөнцрийн тоо 1 г дээжинд 10^4 КҮН/г-с ихгүй	$1*10^1$	$1*10^1$	$1*10^1$	$1*10^1$
	Escherichia coli илрүүлэх	Илрээгүй	Илрээгүй	Илрээгүй	Илрээгүй

Хэлцэмж: Судлаач Yandi Syukri (2019) нарын Хлорфенирамины малеат агуулсан шахмал эм гарган авах судалгаанд микрокристалл целлюлозыг 79.63%-аар ашигласан байна. Харин бид судалгаандаа микрокристалл целлюлозыг 25.80%-аар ашиглаж байгаа нь дээр дурдсан судлаач нарын судалгаанд ашигласан микрокристалл целлюлозын агууламжаас ялгаатай байна. Учир нь шахмалын дундаж жин, үндсэн үйлчлэгч бодисын агууламж зэргээс шалтгаалж байна[17]. Мөн бидний судалгаанд ашиглагдаж буй шахмал эм гарган авах туслах бодисуудад магнийн стеарат, коллоид силикон диоксид, поливинилпиролиддин(K-30) байсан ба энэхүү судлаач нарын туслах бодисын найрлагатай дүүж байна.

Судлаач Ogaji I (2009) нарын судалгаанд урьдчилан бэлтгэсэн цардуул ашиглан нойтон мөхлөгжүүлэх аргаар ацетаминофен агуулсан шахмал эм гарган авахад мөхлөгийн Хауснерын харьцаа 1.19 гарсан нь бидний судалгааны шахмал эм гарган авах технологи болон Хауснерын харьцаа 1.13-тай дүйж байна[18].

СудлаачTongzhouLiu(2013)нарынсудалгаагаар ацетаминофен агуулсан шахмал эмийн хэлбэрийг гарган авахдаа дүүргэгч бодисоор микрокристалл целлюлоз, холбогч бодисоор поливиниллпиролидин ашигласан нь бидний судалгаатай адил микрокристалл целлюлоз, поливиниллпиролидиныг ашиглаж байна[19]. Бидний судалгааны үр дүнгээр шахмалын үрэлтийн хүчийг даах бат бөх чанар 99.8%, задралтын хугацаа 2 минут гарсан нь судлаач A.O. Murtada (2013) нарын Хлорфенирамны малеат агуулсан шахмалын үрэлтийн хүчнийг даах бат бөх чанар 99.2%, задралтын хугацаа 3 минут гэсэн үр дүнтэй харьцуулахад ойролцоо байна[20].

Дүгнэлт:

1. Нийлмэл найрлагатай шахмал эмийг А3 загварын найрлагаар, чийгтэй мөхлөгжүүлэх аргаар гарган авах нь тохиромжтой болохыг тогтоолоо.
2. Нийлмэл найрлагатай А3 загвар шахмал нь гадна байдал, дундаж жин, бат бөх чанар, уусалт, үйлчлэгч бодисын агууламж болон микробиологийн үзүүлэлтээр чанарын шаардлага хангаж байна.

Талархал: Энэхүү судалгааны ажлыг гүйцэтгэхэд тусалж дэмжсэн Монос группын захирал Х.Ананд болон Монос Фарм ХХК-ийн хамт олон, АШУҮИС-ийн Эм зүйн сургуулийн багш нарт талархал илэрхийлье.

Ном зүй:

1. *Томуу, томуу төст өвчний бэлэн байдал, хариу арга хэмжээний удирдамж, 2020.10.19-ний А/482-р тушаал.*
2. *Томуу, томуу төст өвчний үед үзүүлэх сувилахуйн тусламж, үйлчилгээний заавар, 2019.02.15-ны А/71-р тушаал.*
3. *Professor Ron Eccles, Understanding the symptoms of the common cold and influenza, Lancet Infect Dis 2005; 5: 718–725 RE is a professor at the Cardiff School of Biosciences, Cardiff University, Cardiff, UK.*
4. *Эм, эмнэлгийн хэрэгслийн хяналт, зохицуулалтын газар, licemed.mohs.mn*
5. *М.Чултэмсүрэн, Ч.Ерөөлт, Л.Хүрэлбаатар, Эмийн лавлах 2015, Парацетамол 327.*
6. *F. Estelle R. Simons and Keith J. Simons, H1 Antihistamines Current Status and Future Directions, WAO Journal 2008; 145-155.*
7. *Bryce N. Taylor; Manouchkathe Cassagnol, Alpha-Adrenergic Receptors, July 10, 2023.*
8. *Эрүүл мэндий хөгжлийн төв. Эрүүл мэндийн статистикийн үзүүлэлт. 2024.*
9. *Эрүүл мэндийн хөгжлийн төв, Эрүүл мэндийн статистикийн үзүүлэлт, 2023.*
10. *American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases, 32nd ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2021. p.447.*
11. *Д.Гэрэлтуяа, Монгол улсын антибиотикийн хэрэглээний тандалт судалгаа (2015-2019)*
12. *British Pharmacopoeia, Vol. I:1103; Vol.V: A69, A350, S534, A510. London, British : The Stationary office, 2015.*
13. *European pharmacopoeia. 11. 2.9.36. Powder flow, 2023.*
14. *MNS ISO 4833, Ургасан бичил биетний колони тоолох ерөнхий арга.*
15. *Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. Thompson WW, Weintraub E, Dhankhar P, Cheng OY, Brammer L, Meltzer MI, et al. Influenza Other Respi Viruses. 2009;3:37-49*
16. *MNS ISO 7954, Ургасан хөгц, мөөг, хөрөнгөнцрийн колони тоолох ерөнхий арга.*
17. *Yandi Syukri1, Romdhonah, Anisa Nur Fazzri, Rio Fandi Sholehuddin, Aris Perdana Kusuma. Formulation of Chlorpheniramine maleate tablets using coprocessed excipient as a filler and binder.*
18. *Ogaji, I, Okafor, I. S, Binding effects of two brands of pregelatinised starch on Acetaminophen tablets in a wet granulation process*
19. *Tongzhou Liu, Shubhajit Paul, Brian T Beeson, Johnny Alexander, Fengyuan Yang, Vivian Bi, Thomas Durig, Changquan Calvin Sun & Feng Zhang. Effect of Hydroxypropyl Cellulose Level on Twin-Screw Melt Granulation of Acetaminophen*
20. *A.O. Murtada, M.A. Abdelkarim, A.M. Huyam. The effect of sodium starch glycolate concentration on physical effectiveness of chlorpheniramine tablets*

A Standardization and Formulation study of Multi component tablet drug

Maral L[1,2], Batdorj D[2], Ganchimeg G[2], Badamtsetseg S[2], Lkhaasuren R[2], Bayasgalan B[1]

[1]Department of Pharmaceutical Technology, School of Pharmacy, MNUMS
[2]Drug Research Institute
**E-mail: maral.lhagva@gmail.com, Tel: +976-99774526*

Background: According to WHO research, 3-5 million people are affected by the flu every year and 290-650 thousand people die. In case of clinical symptoms, anti-symptomatic treatment such as fever, headache, joint-muscle pain, stuffy nose, squinting, lacrimation etc. is performed along with treatment against the cause. Therefore, we are researching the technology of tablets that can replace imports made of quality guaranteed raw materials with a combination of acetaminophen, phenylephrine hydrochloride, and chlorpheniramine maleate, which relieves the pain and pathological symptoms of acute upper respiratory tract inflammation and colds.

Aim: To develop and evaluate the quality of the technology of tablets with complex ingredients.

Materials and Methods: One tablet is calculated to contain 325 mg of acetaminophen, 5 mg of phenylephrine hydrochloride, and 1 mg of chlorpheniramine maleate. Appropriate excipients were selected in different ratios, and 4 experimental tablets were obtained by wet granulation. The pre-formulation studies were determined according to the European Pharmacopoeia(EP-2015) methodology and tablets were formed by S250 automatic tabletting machine. The physical parameters and microbiological parameters of tablets were determined according to the requirements of tablets according to the Pharmacopoeia of China (CP-2020). The amount of the main active substance contained in the composition of tablets with a complex composition was determined by the method of high-performance liquid chromatography (HPLC).

Results: The flowability and compressibility of test A3 and A4 tablets met the requirements of (EP-2015). By determining the content of the main active substance (A3) according to the method, it was found that the content of Acetaminophen mg/tablet 321.77±0.85, Phenylephrine hydrochloride, mg/tablet 5.03±0.01, and Chlorphenamine maleate, mg/tablet 2.18±0.03 were the most appropriate. determined.

Conclusions:

1. It has been determined that it is suitable to produce tablets with a compound composition using the A3 formula and wet granulation method.
2. A3 model tablets with composite composition meet quality requirements in terms of appearance, average weight, durability, dissolution, content of active substances and microbiological parameters.

Keywords: Paracetamol, Wet granules, Tablets, Quality indicators.