



Đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của viên nén MED001 trên mô hình thực nghiệm

EVALUATING THE ACUTE AND SUB-CHRONIC TOXICITIES OF MED001 TABLETS IN EXPERIMENTAL MODELS

Hà Thị Thu Trang¹, Trần Thái Hà^{1,2}
¹Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam
²Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn của viên nén MED001 trên động vật thực nghiệm.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thực nghiệm sử dụng chuột nhắt trắng để đánh giá độc tính cấp và LD₅₀ của MED001 theo phương pháp Litchfield–Wilcoxon. Đánh giá độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng, chuột được chia lô uống MED001 theo liều quy đổi từ người (81 mg/kg/ngày) và gấp 3 lần (243 mg/kg/ngày) liên tục 90 ngày. Theo dõi thể trọng, huyết học, sinh hóa gan, thận và mô học.

Kết quả: MED001 không gây tử vong hay biểu hiện độc tính cấp ở liều tối đa 50 viên/kg. Sau 90 ngày, các chỉ số thể trọng, huyết học, ALT, AST, creatinin và mô học gan, thận ở các lô dùng thuốc đều trong giới hạn bình thường, không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ($p > 0,05$).

Kết luận: Viên nén MED001 không gây độc tính cấp và bán trường diễn trên mô hình động vật thực nghiệm.

Từ khóa: MED001, độc tính cấp, độc tính bán trường diễn.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the acute and sub-chronic toxicities of MED001 tablets in experimental animals.

Subjects and methods: An experimental study was conducted using Swiss albino mice to assess the acute toxicity and LD₅₀ of MED001 according to the Litchfield–Wilcoxon method. Sub-chronic toxicity was evaluated in Wistar rats, which were divided into groups receiving MED001 orally at a human-equivalent dose (81 mg/kg/day) and a threefold higher dose (243 mg/kg/day) for 90 consecutive days. Parameters monitored included body weight, hematological indices, liver and kidney biochemical markers, and histopathological changes.

Results: No mortality or clinical signs of acute toxicity were observed in Swiss albino mice at the maximum tested dose of 50 tablets/kg. After 90 days of administration in Wistar rats, body weight, hematological indices, serum ALT, AST, and creatinine levels, as well as the histological morphology of the liver and kidneys, remained within physiological ranges across all treatment groups, with no statistically significant differences compared to controls ($p > 0.05$).

Conclusion: MED001 tablets exhibited no signs of acute or sub-chronic toxicities in the experimental models.

Keywords: MED001, acute toxicity, subchronic toxicity.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Gan là cơ quan lớn nhất cơ thể, giữ vai trò trung tâm trong quá trình chuyển hóa và khử độc [1]. Vì vậy, tổn thương gan thường gây hậu quả nghiêm trọng và ảnh hưởng đa cơ quan. Nguyên nhân gây bệnh gan rất đa dạng: Vi sinh vật, rượu, thuốc và hóa chất độc, có thể dẫn đến viêm gan cấp, mạn, xơ gan hoặc ung thư gan.

Tại Việt Nam, khoảng 12% dân số nhiễm HBV và gần 3% nhiễm HCV [2] cùng với tỷ lệ tiêu thụ rượu bia cao và viêm gan do thuốc (nhất là thuốc chống lao, paracetamol) ngày càng gia tăng, trong khi điều trị đặc hiệu còn hạn chế. Các thuốc bảo vệ gan hiện có như silymarin hay

biphenyl dimethyl dicarboxylat hiệu quả nhưng chi phí cao. Việt Nam có nguồn dược liệu phong phú (nhân trần, actisô, cà gai leo...) đã được sử dụng trong hỗ trợ điều trị bệnh gan mật.

Viên nén MED001 do Công ty cổ phần Dược phẩm Trung ương Mediplantex sản xuất, kết hợp cao mật lợn, tòi khô, actisô và than hoạt tính, với công dụng hỗ trợ điều trị viêm gan, viêm đường mật, vàng da, mỡ máu... Tuy nhiên, độ an toàn của sản phẩm chưa được đánh giá đầy đủ. Nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn của viên nén MED001 trên mô hình chuột thực nghiệm.

Tác giả liên hệ: Trần Thái Hà
Điện thoại: 0913378775
Email: phdtranthaiha@gmail.com

Ngày nhận bài: 18/8/2025
Ngày chấp nhận đăng: 03/10/2025
Mã DOI: <https://doi.org/10.60117/vjmap.v64i05.444>



ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chất liệu nghiên cứu

Chế phẩm thử nghiệm: Viên nén MED001, do Công ty cổ phần Dược phẩm Trung ương Mediplantex sản xuất,

đạt tiêu chuẩn cơ sở, được cung cấp bởi Công ty TNHH Công nghệ Dược Minh An. Thành phần cho 1 viên:

Cao mật lợn khô (<i>Extractum Fel suillum</i>) (~ 500 mg mật lợn tươi)	50,0 mg
Tỏi khô (<i>Bulbus allii sativi</i>) (Bột)	50,0 mg
Cao khô Actisô (<i>Extractum Cynarae ciccuss</i>) (~ 1000 mg Actisô)	100,0 mg
Than hoạt tính	25,0 mg

Tá dược: Microcrystalline cellulose, lactose, PVP, PEG 6000, stearate, màu Brown HT vừa đủ 1 viên.

Ngày sản xuất: 17/04/2024.

Liều điều trị của chế phẩm trên người: Người lớn uống mỗi lần 01 viên, ngày 3 lần.

Đối tượng nghiên cứu

Độc tính cấp: Chuột nhắt trắng chủng Swiss ($20 \pm 2g$), cả hai giới, do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp. Động vật được nuôi thích nghi tại phòng thí nghiệm Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội trong điều kiện tiêu chuẩn (ăn uống, chiếu sáng, nhiệt độ, độ ẩm ổn định) trong vòng 7-10 ngày trước nghiên cứu.

Độc tính bán trường diễn: Chuột cống trắng chủng Wistar, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng $200 \pm 20g$. Động vật được nuôi trong phòng thí nghiệm 7 ngày trước khi nghiên cứu bằng chế độ ăn dành cho chuột cống, uống nước tự do.

Hóa chất, thiết bị phục vụ nghiên cứu

- Thiết bị đo lường: Cân điện tử Nhật Bản (độ chính xác 0,001 g), cân phân tích Model 321LX typ 2200C (Precisa, Thụy Sĩ), cốc chia vạch, bơm tiêm 1 ml, kim đầu tù dùng cho chuột.

- Xét nghiệm sinh hóa: Kit định lượng ALT, AST, bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần và creatinin của hãng Erba (Đức), đo trên máy sinh hóa bán tự động Erba.

- Xét nghiệm huyết học: Dung dịch xét nghiệm của Horiba Medical, định lượng trên máy ABX Micros 60 ES (Pháp).

- Thuốc và chất chuẩn:

+ Paracetamol 500 mg (Efferalgan, UPSA SAS, Pháp)

+ Silymarin 140 mg (Legalon, Madaus GmbH, Đức)

+ Chophytol 200 mg (Rosa-Phytopharma, Pháp)

+ Cloralhydrat (Shanghai Aladdin Biochemical Technology, Trung Quốc)

- Chỉ khâu phẫu thuật: Chỉ 4/0 (Suremed, Berlin, Đức).

- Hóa chất mô bệnh học: Sử dụng bộ hóa chất chuẩn để làm tiêu bản mô học tại Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện E.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Địa điểm: Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.

- Thời gian: Tháng 12 năm 2024 đến tháng 6 năm 2025.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu thực nghiệm có nhóm chứng.

Tiến hành:

Thử nghiệm độc tính cấp:

Độc tính cấp và LD₅₀ của MED001 được xác định trên chuột nhắt trắng theo phương pháp Litchfield-Wilcoxon [3],[4]. Chuột (10 con/lô) nhịn ăn qua đêm, uống thuốc với liều tăng dần. Ghi nhận liều cao nhất không gây chết và liều thấp nhất gây chết hoàn toàn để ước tính LD₅₀. Theo dõi dấu hiệu nhiễm độc, tử vong trong 72 giờ, giải phẫu chuột chết và tiếp tục theo dõi đến 7 ngày.

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn:

Thử nghiệm theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới về thuốc có nguồn gốc dược liệu [4], trên chuột cống trắng (10 con/lô, 3 lô):

- Lô chứng: Uống nước cất 10ml/1kg/ngày

- Lô trị 1: Uống MED001 liều 81 mg/kg/ngày (tương đương trên người, tính theo hệ số 6).

- Lô trị 2: Uống MED001 liều 243 mg/kg/ngày (gấp 3 lần).

Thuốc cho uống liên tục 90 ngày, mỗi ngày 1 lần buổi sáng.

Chỉ tiêu theo dõi và đánh giá:

- Thể trạng, thể trọng; huyết học (hồng cầu, MCV, Hgb, HCT, bạch cầu, tiểu cầu); chức năng gan (bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol), ALT, AST; chức năng thận (creatinin). Đánh giá tại các mốc: Trước can thiệp, ngày 30, 60 và 90.

- Sau 90 ngày, mổ chuột đánh giá đại thể; 30% số chuột/lô được phân tích mô gan và thận tại Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện E.

Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý thống kê bằng phần mềm Microsoft Excel 2019, sử dụng test thống kê: T-test Student và paired-Samples T-test. Số liệu được biểu



diễn dưới dạng: $\bar{X} \pm SD$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được triển khai trên hai loài động vật thí nghiệm là chuột nhắt trắng và chuột cống trắng. Số lượng động vật sử dụng trong từng mô hình được tính toán và lựa chọn ở mức thấp nhất có thể, nhưng vẫn đảm bảo độ tin cậy khoa học cũng như yêu cầu xử lý số liệu thống kê. Trong suốt quá trình thí nghiệm, các cá thể động vật chết (nếu xảy ra) và toàn bộ động vật sau khi kết thúc nghiên cứu đều được thu gom, xử lý và tiêu hủy theo đúng quy định hiện hành về chất thải y tế. Việc lựa chọn loài động

vật, điều kiện nuôi dưỡng, chăm sóc và quy trình sử dụng động vật thí nghiệm trong nghiên cứu đều được thực hiện phù hợp với các hướng dẫn chuyên môn về thẩm định kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng đối với thuốc tân dược, thuốc cổ truyền, vắc xin và sinh phẩm y tế do Bộ Y tế ban hành.

KẾT QUẢ

Độc tính cấp

Chuột nhắt trắng được uống MED001 với liều tăng dần, tối đa 0,25 ml/10 g, 4 lần/24 giờ. Kết quả theo dõi trong 72 giờ cho thấy không có triệu chứng bất thường hay tử vong.

Bảng 1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của MED001

Lô chuột	Số lượng (n)	Liều (ml dung dịch đậm đặc/kg)	Liều (viên/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	50	25,0	0	Không
Lô 2	10	75	37,5	0	Không
Lô 3	10	100	50,0	0	Không

Các lô chuột uống MED001 liều từ 25 viên/kg đến liều tối đa 50 viên/kg không có biểu hiện độc tính cấp. Tính được liều dung nạp tối đa (luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của MED001 là: 50 viên/kg.

Độc tính bán trường diễn

Tình trạng chung và thay đổi thể trọng:

Trong suốt thời gian nghiên cứu: Chuột cống trắng ở lô chứng sinh học và 2 lô trị (uống MED001 liều 81 mg/kg/ngày và 243 mg/kg/ngày) hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô.

Bảng 2. Ảnh hưởng của MED001 lên thể trọng chuột cống trắng

Thời gian	Lô chứng		Lô trị 1		Lô trị 2		p
	Trọng lượng (g)	% tăng	Trọng lượng (g)	% tăng	Trọng lượng (g)	% tăng	
Trước uống (1)	195,00 ± 47,20		198,00 ± 18,14		197,00 ± 24,52		> 0,05
Sau 30 ngày (2)	197,00 ± 44,23	1,0	213,00 ± 39,45	7,6	211,00 ± 26,01	7,1	> 0,05
p ₁₋₂	> 0,05		> 0,05		> 0,05		
Sau 60 ngày (3)	235,00 ± 45,52	20,5	232,00 ± 51,60	17,2	231,00 ± 37,25	17,3	> 0,05
p ₁₋₃	< 0,01		< 0,05		< 0,05		
Sau 90 ngày (4)	264,00 ± 43,26	35,4	276,00 ± 65,01	39,4	250,00 ± 45,22	26,9	> 0,05
p ₁₋₄	< 0,001		< 0,01		< 0,05		

So với lô chứng, trọng lượng chuột ở 2 lô dùng MED001 tăng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Sau 30 ngày, trọng lượng ở cả ba lô thay đổi không đáng kể so với

trước nghiên cứu ($p > 0,05$). Từ ngày 60 và 90, trọng lượng chuột ở tất cả các lô đều tăng rõ rệt ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$).

Ảnh hưởng đến chức năng tạo máu:

Bảng 3. Ảnh hưởng đến một số chỉ số tạo máu trong máu chuột cống trắng

Thời điểm	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	P
Số lượng hồng cầu (T/l)				
Trước uống (a)	9,12 ± 1,07	9,75 ± 1,31	9,06 ± 1,61	> 0,05
Sau 30 ngày (b)	10,05 ± 1,03	9,30 ± 1,20	9,00 ± 1,92	> 0,05
Sau 90 ngày (c)	10,01 ± 0,79	9,40 ± 1,51	9,32 ± 0,82	> 0,05
p _{a-b, a-c}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl)				
Trước uống (a)	11,42 ± 1,25	11,59 ± 1,55	11,70 ± 2,29	> 0,05
Sau 30 ngày (b)	11,30 ± 1,40	11,77 ± 1,23	11,35 ± 2,30	> 0,05
Sau 90 ngày (c)	12,39 ± 1,15	12,02 ± 1,79	11,57 ± 0,98	> 0,05
p _{a-b, a-c}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Hematocrit (%)				
Trước uống (a)	42,11 ± 2,27	42,86 ± 5,90	43,09 ± 8,36	> 0,05
Sau 30 ngày (b)	43,52 ± 3,72	43,30 ± 4,85	41,94 ± 8,98	> 0,05
Sau 90 ngày (c)	44,12 ± 3,53	44,42 ± 4,15	41,83 ± 3,85	> 0,05
p _{a-b, a-c}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Thể tích trung bình hồng cầu (fl)				
Trước uống (a)	46,30 ± 1,42	46,50 ± 2,01	47,40 ± 1,78	> 0,05
Sau 30 ngày (b)	46,30 ± 1,70	46,60 ± 1,51	46,60 ± 1,51	> 0,05
Sau 90 ngày (c)	45,70 ± 1,57	46,56 ± 1,17	46,30 ± 0,95	> 0,05
p _{a-b, a-c}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Số lượng bạch cầu (G/l)				
Trước uống (a)	8,31 ± 1,87	7,73 ± 2,06	7,45 ± 2,31	> 0,05
Sau 30 ngày (b)	7,10 ± 2,22	6,57 ± 1,48	7,13 ± 1,62	> 0,05
Sau 90 ngày (c)	6,76 ± 1,76	6,36 ± 1,58	5,85 ± 1,14	> 0,05
p _{a-b, a-c}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Số lượng tiểu cầu (G/l)				
Trước uống (a)	560,90 ± 143,21	665,20 ± 145,87	678,50 ± 184,02	> 0,05
Sau 30 ngày (b)	684,30 ± 148,65	686,60 ± 117,09	614,00 ± 144,03	> 0,05
Sau 90 ngày (c)	693,80 ± 201,56	574,80 ± 154,82	603,20 ± 126,18	> 0,05
p _{a-b, a-c}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Các chỉ số huyết học nằm trong giới hạn sinh lý ở cả ba nhóm chuột trong suốt thời gian nghiên cứu, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

So sánh trước và sau khi uống MED001 30, 90 ngày khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).



Ảnh hưởng chức năng gan thận:

Bảng 4. Ảnh hưởng lên một số chỉ số chức năng gan – thận trong máu chuột cống trắng

Thời điểm	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	P
Hoạt độ AST (UI/l)				
Trước uống (a)	69,80 ± 11,48	76,70 ± 11,08	75,20 ± 17,67	> 0,05
Sau 30 ngày (b)	68,20 ± 9,66	67,00 ± 20,21	77,20 ± 15,25	> 0,05
Sau 90 ngày (c)	71,70 ± 11,54	72,10 ± 15,11	66,40 ± 8,53	> 0,05
pa-b, a-c	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Hoạt độ ALT (UI/l)				
Trước uống (a)	29,90 ± 8,67	36,10 ± 7,00	32,20 ± 6,56	> 0,05
Sau 30 ngày (b)	38,30 ± 9,49	33,90 ± 10,79	36,60 ± 6,60	> 0,05
Sau 90 ngày (c)	39,50 ± 9,88	42,10 ± 9,93	39,30 ± 8,29	> 0,05
pa-b, a-c	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Bilirubin toàn phần (μmol/l)				
Trước uống (a)	7,91 ± 0,62	8,15 ± 0,53	8,13 ± 0,67	> 0,05
Sau 30 ngày (b)	8,21 ± 0,64	8,55 ± 0,57	8,47 ± 0,49	> 0,05
Sau 90 ngày (c)	7,61 ± 0,62	7,60 ± 0,66	7,43 ± 0,81	> 0,05
pa-b, a-c	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Albumin (g/dl)				
Trước uống (a)	2,83 ± 0,37	3,09 ± 0,26	2,93 ± 0,28	> 0,05
Sau 30 ngày (b)	3,01 ± 0,34	2,78 ± 0,32	2,88 ± 0,21	> 0,05
Sau 90 ngày (c)	3,20 ± 0,29	2,99 ± 0,21	2,86 ± 0,46	> 0,05
pa-b, a-c	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Cholesterol (mmol/l)				
Trước uống (a)	0,96 ± 0,15	1,11 ± 0,19	1,04 ± 0,23	> 0,05
Sau 30 ngày (b)	1,10 ± 0,17	1,12 ± 0,17	1,17 ± 0,24	> 0,05
Sau 90 ngày (c)	0,99 ± 0,07	0,93 ± 0,11	0,95 ± 0,14	> 0,05
pa-b, a-c	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Creatinin (mg/dl)				
Trước uống (a)	80,60 ± 7,55	79,50 ± 6,10	79,20 ± 7,51	> 0,05
Sau 30 ngày (b)	84,10 ± 7,19	81,80 ± 8,02	82,60 ± 8,04	> 0,05
Sau 90 ngày (c)	72,50 ± 10,61	75,90 ± 6,51	73,50 ± 7,25	> 0,05
pa-b, a-c	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Ở tất cả các thời điểm nghiên cứu, các chỉ số chức năng gan và thận đều dao động trong giới hạn bình thường và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa

các lô nghiên cứu ($p > 0,05$). So sánh trước và sau 90 ngày uống viên nén MED001 cũng không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ số này ($p > 0,05$).



Ảnh hưởng tới hình ảnh đại thể và vi thể gan, thận sau 90 ngày uống:

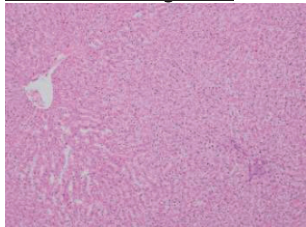
Đại thể:

Trên chuột cống trắng lô chứng và 2 lô trị (uống

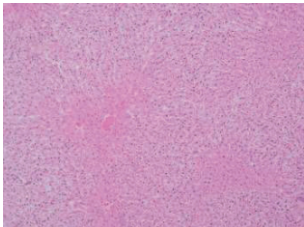
MED001 liều 81 mg/kg/ngày và 243 mg/kg/ngày) không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hóa của chuột.

Vi thể:

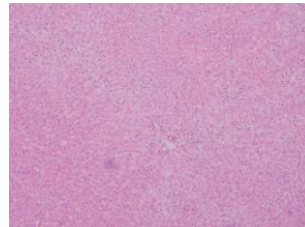
Hình thái vi thể gan (A)



Lô chứng (chuột số 103)

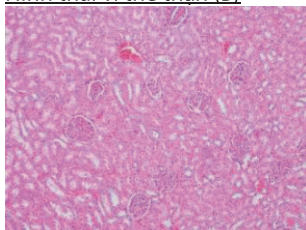


Lô trị 1 (chuột số 149)

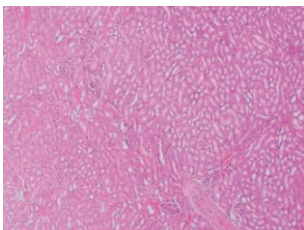


Lô trị 2 (chuột số 134)

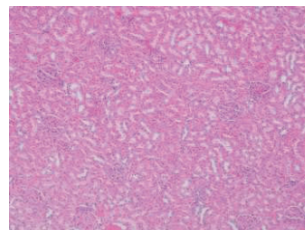
Hình thái vi thể thận (B)



Lô chứng (chuột số 106)



Lô trị 1 (chuột số 150)



Lô trị 2 (chuột số 139)

Hình 1. (A): Hình ảnh vi thể gan chuột ở các lô (HE \times 100) sau 90 ngày;
(B): Hình ảnh vi thể thận chuột ở các lô (HE \times 100) sau 90 ngày

Mô gan rõ cấu trúc mô học, không thấy tăng xâm nhập viêm khoảng cửa hoặc tiểu thùy. Không thấy xơ gan hoặc hoại tử. Không thấy ứ mật. Hình ảnh Mô thận có hình thái và cấu trúc trong giới hạn bình thường. Không thấy viêm và xơ hóa cầu thận. Không thấy viêm thoái hóa ống thận và mô kê thận. Không thấy trụ thận gan, thận dưới kính hiển vi với độ khuếch đại 100 lần của chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt so với lô chứng sau 90 ngày.

BÀN LUẬN

Độc tính cấp

Độc tính cấp là chỉ số khởi đầu quan trọng để đánh giá mức độ an toàn của chế phẩm, đặc biệt với sản phẩm dược liệu đường uống. Trong nghiên cứu này, viên nén MED001 được thử nghiệm trên chuột nhắt trắng theo hướng dẫn OECD với liều uống tối đa 50 viên/kg [4]. Không ghi nhận tử vong, thay đổi hành vi hay tổn thương đại thể cơ quan nào trong 72 giờ theo dõi. Liều thử nghiệm cao gấp 69,4 lần liều dự kiến trên người, cho thấy biên độ an toàn rộng. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Đàm Đình Tranh (2023) về chế phẩm Silymax Complex cũng không phát hiện LD₅₀ và không ghi nhận độc tính cấp qua đường uống với các dược liệu tương tự [5]. Các thành phần chính của MED001 cũng đã được chứng minh an toàn: Actisô không độc ở liều đến 2000 mg/kg (Florek, 2023) [6], tỏi lên men an toàn ở liều 5000 mg/kg (Kim, 2020) [7], còn than

hoạt tính vốn không hấp thu toàn thân. Theo YHCT, đây đều là các vị thuốc tính bình, không độc, có thể dùng kéo dài để thanh nhiệt, lợi mật, hành khí. Như vậy, MED001 có hồ sơ an toàn bước đầu đáng tin cậy, mở đường cho các nghiên cứu độc tính dài ngày và thử nghiệm lâm sàng.

Độc tính bán trường diễn

Việc đánh giá độc tính bán trường diễn giúp xác định độ an toàn dài hạn của chế phẩm dược liệu. Trong nghiên cứu, chuột cống trắng được cho uống MED001 liên tục 90 ngày ở hai liều: Tương đương lâm sàng và gấp ba lần. Thể trọng tăng nhẹ sau 30 ngày, tăng rõ từ ngày 60 - 90 ở cả ba nhóm ($p < 0,05 - 0,001$), không khác biệt so với chứng, cho thấy MED001 không ảnh hưởng đến tăng trưởng. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu Silymax Complex (Đàm Đình Tranh, 2023) [5], củng cố tính an toàn của các chế phẩm dược liệu phối hợp khi dùng dài ngày.

Sau 90 ngày sử dụng, tất cả các chỉ số huyết học đều duy trì trong giới hạn bình thường, không khác biệt giữa các nhóm ($p > 0,05$), phù hợp với nghiên cứu của Đàm Đình Tranh (2023) [5]. Các thành phần trong MED001 vốn không gây độc huyết học; actisô và tỏi còn có thể hỗ trợ gián tiếp tạo máu nhờ cải thiện chức năng gan và điều hòa miễn dịch.

Đồng thời, MED001 không gây ảnh hưởng đến chức năng gan - thận, kể cả ở liều gấp ba. Mô học gan và thận



được bảo tồn, không phát hiện viêm, hoại tử hay tổn thương cấu trúc. Kết quả phù hợp với nghiên cứu trên Silymax Complex (Đàm Đình Tranh, 2023) và chiết xuất tỏi lên men (Kim, 2020) [5],[7]. Cơ chế bảo vệ có thể nhờ sự phối hợp: Actisô (chống oxy hóa), tỏi (giải độc), mật lợn (lợi mật), than hoạt (hấp phụ độc tố). Không có thành phần nào chứa hoạt chất độc thận, phù hợp hồ sơ an toàn theo y học hiện đại và hướng dẫn OECD [4].

Các vị thuốc trong viên nén MED001 phối ngũ hài hòa: Actisô (thanh nhiệt, lợi thấp), tỏi (hành khí, giải độc), mật lợn (lợi đờm, thanh can) và than hoạt (trừ uế, hấp độc). Tổng thể công thức giúp thanh thấp nhiệt, hành khí giải uất, sơ can kiện tỳ, từ đó điều hòa ngũ tạng, nâng đỡ chính khí khi dùng dài ngày [8]. Theo YHCT, tỳ sinh huyết, can tàng huyết và điều khí. Việc duy trì ổn định các chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và công thức bạch cầu cho thấy quá trình sinh huyết không bị ảnh hưởng, phản ánh tính ôn hòa, an toàn của bài thuốc.

Tóm lại, viên nén MED001 không gây độc tính bán trường diễn trên mô hình chuột, cho thấy độ an toàn cao, là cơ sở quan trọng để tiếp tục đánh giá ở giai đoạn nghiên cứu tiếp theo.

KẾT LUẬN

Viên nén MED001 không gây độc tính cấp và bán trường diễn trên mô hình chuột, cho thấy độ an toàn cao khi sử dụng dài ngày, là cơ sở cho nghiên cứu lâm sàng tiếp theo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tạ Thành Văn.** *Hóa sinh*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2018, tr.353-365.
2. **R G Gish, Tam D Bui, et al.** Liver disease in Viet Nam: Screening, surveillance, management and education: A 5-year plan and call to action. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2012, 27(2), pp.238-247.
3. **Hans G Vogel.** *Drug discovery and evaluation: Pharmacological assays*, Springer, 2016.
4. **World Health Organization.** *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization, 2013.
5. **Đàm Đình Tranh, Nguyễn Thị Thanh Hà và CS.** Tác dụng bảo vệ gan, phục hồi tổn thương gan và chống oxy hóa của viên nang cứng Silymax Complex trên thực nghiệm. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 2023, 170(9), tr.325-336.
6. **E. Florek, M. Szukalska, et al.** Evaluation of the Protective and Regenerative Properties of Com.mercially Available Artichoke Leaf Powder Extract on Plasma and Liver Oxidative Stress Parameters. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(10), pp.1846.
7. **T. M. Kim, K. H. Kim, et al.** Hepatoprotective effect of a novel lactic acid-fermented garlic extract functional food product against acute liver injury. *Food Sci Nutr*, 2020, 8(2), pp.1012-1019.
8. **Đỗ Tất Lợi.** *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Thời đại, 2011.