

ĐỘC TÍNH CẤP VÀ BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA VIÊN NANG CỨNG PT POWERTRIM TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Nguyễn Tuấn Nghĩa¹, Đặng Trức Quỳnh² và Ngô Quỳnh Hoa^{2,✉}

¹Bệnh viện Đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội

²Trường Đại học Y Hà Nội

Viên nang cứng PT Powertrim có thành phần gồm các dược liệu tác dụng giúp cải thiện rối loạn lipid máu. Nghiên cứu độc tính cấp của PT Powertrim được tiến hành trên chuột nhắt trắng theo hướng dẫn của WHO, LD50 được xác định theo phương pháp Litchfield-Wilcoxon. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của PT Powertrim được tiến hành trên chuột cống trắng theo hướng dẫn của WHO và Bộ Y tế. Kết quả PT Powertrim không có biểu hiện độc tính cấp ở liều uống 29,7g cao dược liệu/kg cân nặng chuột nhắt trắng (gấp 93 lần mức liều tương đương dự kiến trên lâm sàng) và chưa xác định được LD50. PT Powertrim liều uống 158,4 mg/kg/ngày và 475,2 mg/kg/ngày (tương ứng là liều tương đương và liều gấp 3 lần liều tương đương dự kiến trên lâm sàng) liên tục trong 8 tuần không ảnh hưởng đến tình trạng chung, thể trọng, chức năng tạo máu, chức năng gan, thận; cấu trúc đại thể, vi thể gan, thận chuột cống. Như vậy, viên nang cứng PT Powertrim không có độc tính cấp và bán trường diễn qua đường uống trên động vật thực nghiệm.

Từ khóa: Độc tính cấp, độc tính bán trường diễn, viên nang cứng PT Powertrim, động vật thực nghiệm.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn lipid máu là bệnh lý rối loạn chuyển hóa dẫn đến việc hình thành và phát triển tình trạng xơ vữa động mạch, gia tăng nguy cơ mắc các bệnh lý tim mạch do xơ vữa như nhồi máu cơ tim, nhồi máu não...^{1,2} Phòng ngừa và điều trị rối loạn lipid máu giúp làm hạn chế sự phát triển của xơ vữa động mạch, từ đó giảm nguy cơ tử vong do các bệnh lý liên quan.^{1,2} Hiện nay, nhiều nhóm thuốc Y học hiện đại có tác dụng hạ mỡ máu đang được sử dụng rộng rãi, như nhóm statin (atorvastatin, rosuvastatin...) và nhóm fibrat (fenofibrat, gemfibrozil...). Mặc dù hiệu quả điều trị khá tốt trên người bệnh, các thuốc trên khi dùng kéo dài có thể gây ra một số tác dụng không mong muốn như đầy chướng bụng, tăng men gan, tăng men cơ...¹⁻³ Vì vậy, xu hướng hiện nay là nghiên cứu tìm kiếm các

vị thuốc hoặc bài thuốc nguồn gốc từ dược liệu, có hiệu quả trong điều trị rối loạn lipid máu và đồng thời có tính an toàn cao hơn, nhằm hạn chế các tác dụng không mong muốn của thuốc Y học hiện đại.

Trong Y học cổ truyền, bệnh lý rối loạn lipid máu thuộc phạm vi chứng Đàm thấp.⁴ Nhiều bài thuốc như “Nhị trần thang”, “Bán hạ bạch truật thiên ma thang”... với tác dụng trừ thấp hóa đàm đã được nghiên cứu và chứng minh là có hiệu quả điều trị rối loạn lipid máu.^{5,6} Để việc sử dụng thuốc Y học cổ truyền trở nên đơn giản, thuận tiện hơn cho người bệnh, nhiều nghiên cứu đã thành công trong việc chuyển từ dạng thuốc sắc sang các dạng bào chế khác như Lipidan, Lipenta, Slimtosen...^{7,8}

Viên nang cứng PT Powertrim được bào chế từ bài thuốc kinh nghiệm, xây dựng dựa trên cơ sở lý luận YHCT kết hợp với những nghiên cứu về dược lý lâm sàng, gồm các dược liệu Linh chi, Chè vằng, Giảo cổ lam, Hoa tam thất, Hà diệp, Sơn tra, Trà hoa vàng, Trần bì,

Tác giả liên hệ: Ngô Quỳnh Hoa

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: ngoquynhhoa@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 19/08/2025

Ngày được chấp nhận: 15/09/2025

Nhục quế, chiết xuất dầu Bưởi. Đây là những vị thuốc được sử dụng trong Y học cổ truyền với tác dụng kiện tỳ, bổ thận dương, trừ đàm thấp, kiềm dưỡng huyết, hoạt huyết, tiêu thực để điều trị chứng Đàm thấp,⁹ bên cạnh đó nhiều vị cũng đã được nghiên cứu tác dụng dược lý hạ lipid máu.¹⁰⁻¹⁴ Để đánh giá tính an toàn của sản phẩm này, đóng góp cơ sở khoa học cho việc sử dụng trong điều trị rối loạn lipid máu cho người bệnh trên lâm sàng, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: Đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của viên nang cứng PT Powertrim trên thực nghiệm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Chất liệu nghiên cứu

Viên nang cứng PT Powertrim 500mg chứa cao khô dược liệu gồm: 10mg Linh chi (*Ganoderma lucidum*), 50mg Hoa tam thất (*Panax notoginseng*), 20mg Trà hoa vàng (*Camellia chrysantha*), 50mg Chè vằng (*Folium Jasmini subtriplinervis*), 50mg Giảo cổ lam (*Herba Gynostemmae*), 100mg Hà diệp (*Folium Nelumbinis nuciferae*), 100mg Sơn tra (*Fructus Crataegi*), 30mg Trần bì (*Pericarpium Citri reticulatae*), 10mg Nhục quế (*Cortex Cinnamomi*), 20mg chiết xuất dầu Bưởi (*Citrus maxima*) và tá dược (Gelatin, talc, tinh bột...) vừa đủ.

Các vị thuốc đảm bảo đạt tiêu chuẩn theo Dược điển Việt Nam V của Bộ Y tế, riêng vị Hoa Tam thất, Trà hoa vàng và chiết xuất dầu Bưởi đạt tiêu chuẩn cơ sở. PT Powertrim được sản xuất dưới dạng bào chế viên nang cứng tại Công ty Cổ phần thảo dược Hà Nội, đạt tiêu chuẩn cơ sở số 02/2017-NH của Công ty Trách nhiệm hữu hạn Sản xuất và Xuất nhập khẩu Nguyên Hà. Liều dự kiến trên lâm sàng là 01 viên/lần x 03 lần/ngày, uống trước các bữa ăn 30 phút.

Hóa chất nghiên cứu

Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT (alanin aminotransferase), AST (aspartat aminotransferase), bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần, creatinin của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB GmbH (Áo), định lượng trên máy Screen master của hãng Hospitex Diagnostics (Italy).

Dung dịch xét nghiệm máu ABX Minidil LMG của hãng ABX - Diagnostics, định lượng trên máy Vet abcTM Animal Blood Counter.

Các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.

Động vật thí nghiệm

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 20 - 26g, do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp.

Chuột cống trắng chủng Wistar, cả hai giống, khỏe mạnh, thuần chủng, cân nặng 180 ± 20 g, do Trung tâm cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng - Hà Nội cung cấp.

Động vật thí nghiệm được nuôi trong điều kiện đầy đủ thức ăn và nước uống tại phòng thí nghiệm Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội từ 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Các nghiên cứu được tiến hành tại Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội từ 11/2020 - 01/2021. Các xét nghiệm huyết học, sinh hóa được thực hiện tại phòng xét nghiệm, Bộ môn Dược lý - Đại học Y Hà Nội. Các xét nghiệm đánh giá tổn thương giải phẫu bệnh được thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu và Phát hiện sớm ung thư, Liên hiệp các hội khoa học và kỹ thuật Việt Nam.

Mô hình nghiên cứu độc tính cấp: theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới (World

Health Organization - WHO) và xác định LD₅₀ theo phương pháp Litchfield-Wilcoxon.¹⁵⁻¹⁷

- Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm (khoảng 12 giờ).

- Chuột nhất trắng được chia thành 4 lô khác nhau, mỗi lô 10 con.

- Pha 45 viên (bỏ vỏ viên nang) với 40 ml nước tạo thành vừa đủ 50ml. Đây là hỗn dịch đậm đặc nhất có thể cho chuột nhất trắng uống bằng kim chuyên dụng.

- Cho chuột uống chế phẩm nghiên cứu với liều tăng dần trong cùng một khối lượng để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột.

- Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (nôn, co giật, kích động, bài tiết...) và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc. Tất cả chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Từ đó xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD₅₀. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống viên nang cứng PT Powertrim.

Mô hình nghiên cứu độc tính bán trường diễn: theo hướng dẫn của WHO và hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng lâm sàng thuốc đông y của Bộ Y tế Việt Nam^{17,18}:

Chuột cống trắng, cả 2 giống, được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô chứng: Uống nước cất 1 mL/100 g/ngày.

- Lô trị 1: Uống PT Powertrim liều 158,4 mg/kg/ngày (tương đương liều điều trị dự kiến trên người, hệ số ngoại suy trên chuột cống là 6), uống 1 mL/100g/ngày. Pha 9 viên (bỏ vỏ nang) với nước tạo thành dung dịch vừa đủ 250ml.

- Lô trị 2: Uống PT Powertrim liều 475,2 mg/kg/ngày (gấp 3 lần liều tương đương liều điều trị dự kiến trên người), uống 1 mL/100 g/ngày. Pha 27 viên (bỏ vỏ nang) với nước tạo thành dung dịch vừa đủ 250ml.

Chuột được uống nước và PT Powertrim liên tục trong 8 tuần, mỗi ngày một lần vào buổi

sáng. Chuột được theo dõi các chỉ tiêu ở các thời điểm trước lúc uống chế phẩm nghiên cứu, sau 2 tuần, 4 tuần, 6 tuần và 8 tuần.

- Tình trạng chung, thể trọng của chuột.

- Đánh giá chức năng tạo máu thông qua số lượng hồng cầu, lượng hemoglobin, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu.

- Đánh giá chức năng gan thông qua định lượng một số chất chuyển hoá trong máu: Bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần.

- Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan thông qua định lượng hoạt độ enzym trong máu: AST, ALT.

- Đánh giá chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.

- Mô bệnh học: Sau 8 tuần uống chế phẩm, chuột được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan, đặc biệt là gan và thận. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số chuột ở mỗi lô.

Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý thống kê bằng phần mềm Microsoft Excel 2010, sử dụng phương pháp thống kê y sinh học theo T-test-Student và test trước sau (Avant-après). Kết quả được trình bày dưới dạng $\bar{X} \pm SD$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

1. Độc tính cấp của viên nang cứng PT Powertrim

Chuột nhất trắng ở các lô đã được uống PT Powertrim với liều tăng dần từ thấp nhất đến cao nhất (mức độ đậm đặc tối đa có thể cho uống bằng kim đầu tù chuyên dụng). Lô chuột đã uống đến liều cao nhất 0,25 mL/10 g/lần, 3 lần trong 24 giờ, theo dõi thấy các liều PT Powertrim không có biểu hiện độc tính cấp, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc thử và trong 7 ngày tiếp sau đó (Bảng 1).

Bảng 1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên nang cứng PT Powertrim

Lô chuột	n	Liều (mL/kg)	Liều (g dược liệu/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	30	11,88	0	Không
Lô 2	10	45	17,82	0	Không
Lô 3	10	60	23,76	0	Không
Lô 4	10	75	29,70	0	Không

Như vậy, viên nang PT Powertrim không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 29,7 g dược liệu/kg cân nặng trên chuột nhắt trắng theo đường uống (gấp 93 lần so với mức liều tương đương dự kiến dùng trên lâm sàng, tính trên chuột nhắt trắng theo hệ số 12). Chưa xác định được LD50 của chế phẩm viên nang cứng PT Powertrim theo đường uống trên chuột nhắt trắng.

2. Độc tính bán trường diễn của viên nang cứng PT Powertrim

Sự thay đổi tình trạng chung và trọng

lượng chuột

Trong thời gian nghiên cứu, chuột ở lô chứng và 2 lô trị hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô.

Trọng lượng chuột ở lô chứng, lô trị 1 và lô trị 2 đều có xu hướng tăng sau 8 tuần so với thời điểm trước khi uống thuốc, tuy nhiên sự khác biệt giữa trước và sau uống 8 tuần ở từng lô cũng như giữa các lô chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) (Bảng 2).

Bảng 2. Ảnh hưởng của PT Powertrim đến trọng lượng chuột

Chỉ số	Lô	Trước uống thuốc	Sau uống thuốc				p
			2 tuần	4 tuần	6 tuần	8 tuần	
	Chứng	220,0 ± 38,6	233,0 ± 41,6	226,0 ± 36,6	235,0 ± 40,6	253,0 ± 32,3	> 0,05
Trọng lượng (g) ($\bar{X} \pm SD$)	Trị 1	201,0 ± 41,2	215,0 ± 52,5	234,0 ± 63,1	223,0 ± 60,4	232,0 ± 65,1	> 0,05
	Trị 2	206,0 ± 41,2	223,0 ± 45,7	231,0 ± 48,9	221,0 ± 45,3	230,0 ± 50,8	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Đánh giá chức năng tạo máu

Bảng 3. Ảnh hưởng của PT Powertrim đến các chỉ số hồng cầu của chuột

Chỉ số	Lô	Trước uống thuốc	Sau uống thuốc				p
			2 tuần	4 tuần	6 tuần	8 tuần	
Hồng cầu (T/L) ($\bar{X} \pm SD$)	Chứng	7,3 $\pm$ 2,2	8,7 $\pm$ 2,2	9,4 $\pm$ 2,4	9,0 $\pm$ 2,2	9,3 $\pm$ 2,3	> 0,05
	Trị 1	8,4 $\pm$ 1,4	9,8 $\pm$ 1,7	9,6 $\pm$ 1,6	9,9 $\pm$ 2,1	9,8 $\pm$ 1,7	> 0,05
	Trị 2	8,8 $\pm$ 0,8	9,9 $\pm$ 1,6	10,0 $\pm$ 1,8	9,7 $\pm$ 1,6	9,6 $\pm$ 1,3	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Hemoglobin (g/dL) ($\bar{X} \pm SD$)	Chứng	10,3 $\pm$ 3,7	11,3 $\pm$ 2,8	11,9 $\pm$ 2,3	12,3 $\pm$ 1,7	12,5 $\pm$ 2,2	> 0,05
	Trị 1	11,6 $\pm$ 2,5	12,9 $\pm$ 2,5	12,9 $\pm$ 1,7	13,7 $\pm$ 2,2	13,1 $\pm$ 1,1	> 0,05
	Trị 2	12,8 $\pm$ 1,5	11,9 $\pm$ 1,4	12,9 $\pm$ 1,8	13,4 $\pm$ 2,0	12,9 $\pm$ 1,6	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Hematocrit (%) ($\bar{X} \pm SD$)	Chứng	37,2 $\pm$ 11,5	43,0 $\pm$ 11,8	45,2 $\pm$ 11,2	44,0 $\pm$ 7,6	45,5 $\pm$ 10,9	> 0,05
	Trị 1	39,6 $\pm$ 9,1	47,9 $\pm$ 9,9	47,7 $\pm$ 8,6	48,7 $\pm$ 11,1	48,1 $\pm$ 9,2	> 0,05
	Trị 2	43,0 $\pm$ 5,3	45,2 $\pm$ 5,5	49,3 $\pm$ 8,2	50,1 $\pm$ 9,4	48,8 $\pm$ 7,8	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
MCV (fL) ($\bar{X} \pm SD$)	Chứng	47,9 $\pm$ 2,6	44,7 $\pm$ 4,2	50,2 $\pm$ 10,0	50,6 $\pm$ 7,4	50,7 $\pm$ 9,3	> 0,05
	Trị 1	46,8 $\pm$ 5,3	48,9 $\pm$ 4,9	49,5 $\pm$ 4,6	50,8 $\pm$ 3,1	50,3 $\pm$ 1,8	> 0,05
	Trị 2	48,7 $\pm$ 4,5	48,3 $\pm$ 5,3	48,1 $\pm$ 4,5	47,5 $\pm$ 4,5	47,9 $\pm$ 3,3	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3 cho thấy các chỉ số huyết học của chuột cống trắng ở hai lô trị uống PT Powertrim không có sự khác biệt có ý nghĩa

thống kê so với chuột ở lô chứng và so với trước khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 4. Ảnh hưởng của PT Powertrim đến chỉ số bạch cầu và tiểu cầu của chuột

Chỉ số	Lô	Trước uống thuốc	Sau uống thuốc				p
			2 tuần	4 tuần	6 tuần	8 tuần	
Bạch cầu (G/L) ($\bar{X} \pm SD$)	Chứng	8,9 $\pm$ 2,0	10,0 $\pm$ 2,0	11,4 $\pm$ 3,7	10,9 $\pm$ 2,4	10,1 $\pm$ 1,8	> 0,05
	Trị 1	9,6 $\pm$ 2,9	11,1 $\pm$ 3,0	10,9 $\pm$ 2,4	12,5 $\pm$ 4,4	9,1 $\pm$ 2,2	> 0,05
	Trị 2	7,3 $\pm$ 1,6	8,7 $\pm$ 2,0	9,4 $\pm$ 2,8	8,7 $\pm$ 3,0	8,6 $\pm$ 2,3	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Bạch cầu trung tính (%) ($\bar{X} \pm SD$)	Chứng	9,6 $\pm$ 3,2	9,5 $\pm$ 2,5	12,0 $\pm$ 3,7	12,3 $\pm$ 4,0	10,9 $\pm$ 3,2	> 0,05
	Trị 1	10,1 $\pm$ 2,1	11,4 $\pm$ 2,7	12,5 $\pm$ 2,9	13,1 $\pm$ 4,4	11,6 $\pm$ 3,8	> 0,05
	Trị 2	9,2 $\pm$ 2,3	10,4 $\pm$ 3,0	11,3 $\pm$ 3,3	11,5 $\pm$ 3,8	11,4 $\pm$ 3,2	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Bạch cầu Lympho (%) ($\bar{X} \pm SD$)	Chứng	79,4 $\pm$ 10,2	72,8 $\pm$ 6,5	71,0 $\pm$ 10,6	73,6 $\pm$ 7,8	71,7 $\pm$ 6,5	> 0,05
	Trị 1	69,9 $\pm$ 10,2	66,7 $\pm$ 6,5	66,4 $\pm$ 5,4	67,9 $\pm$ 7,2	67,4 $\pm$ 11,6	> 0,05
	Trị 2	71,5 $\pm$ 10,7	66,3 $\pm$ 8,6	70,4 $\pm$ 6,7	68,6 $\pm$ 7,8	62,4 $\pm$ 12,9	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Tiểu cầu (G/L) ($\bar{X} \pm SD$)	Chứng	591,6 $\pm$ 126,0	592,5 $\pm$ 91,3	619,0 $\pm$ 109,6	619,4 $\pm$ 102,9	657,0 $\pm$ 135,2	> 0,05
	Trị 1	615,2 $\pm$ 69,1	679,1 $\pm$ 170,9	674,9 $\pm$ 65,7	657,3 $\pm$ 111,6	663,4 $\pm$ 122,3	> 0,05
	Trị 2	672,6 $\pm$ 121,2	674,0 $\pm$ 125,7	608,7 $\pm$ 142,4	698,0 $\pm$ 125,7	735,1 $\pm$ 158,2	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 4 cho thấy sau 8 tuần, số lượng bạch cầu, tỷ lệ phần trăm bạch cầu trung tính và lympho, số lượng tiểu cầu của chuột cống trắng ở hai lô trị uống PT Powertrim không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với chuột ở lô chứng và so với trước khi uống thuốc thử (p > 0,05).

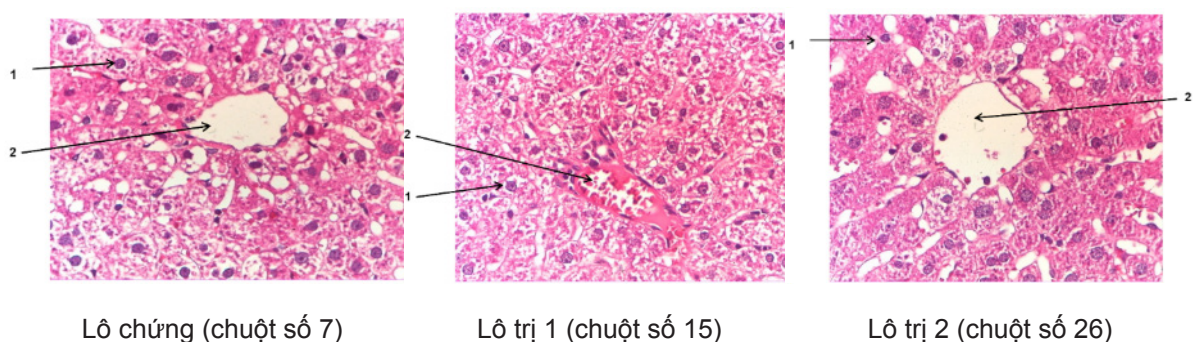
Đánh giá chức năng gan, thận**Bảng 5. Ảnh hưởng của PT Powertrim đến các chỉ số đánh giá chức năng gan, thận**

Chỉ số	Lô	Trước uống thuốc	Sau uống thuốc				p
			2 tuần	4 tuần	6 tuần	8 tuần	
AST (UI/L) ($\bar{X} \pm SD$)	Chứng	89,0 $\pm$ 27,9	87,8 $\pm$ 10,5	98,0 $\pm$ 16,2	104,6 $\pm$ 23,7	112,4 $\pm$ 35,5	> 0,05
	Trị 1	88,4 $\pm$ 11,5	97,1 $\pm$ 18,5	99,5 $\pm$ 13,5	102,0 $\pm$ 17,4	99,0 $\pm$ 17,6	> 0,05
	Trị 2	106,5 $\pm$ 18,6	92,8 $\pm$ 14,9	107,4 $\pm$ 12,7	94,9 $\pm$ 21,8	102,2 $\pm$ 26,7	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
ALT (UI/L) ($\bar{X} \pm SD$)	Chứng	47,0 $\pm$ 14,6	38,3 $\pm$ 6,0	37,0 $\pm$ 10,4	40,2 $\pm$ 6,3	39,2 $\pm$ 10,8	> 0,05
	Trị 1	49,2 $\pm$ 17,2	43,3 $\pm$ 10,0	46,4 $\pm$ 10,3	45,7 $\pm$ 8,3	44,0 $\pm$ 10,1	> 0,05
	Trị 2	53,6 $\pm$ 9,4	43,5 $\pm$ 13,5	46,4 $\pm$ 15,9	46,2 $\pm$ 8,5	46,2 $\pm$ 17,1	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Bilirubin toàn phần (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)	Chứng	13,4 $\pm$ 0,5	13,5 $\pm$ 0,6	13,3 $\pm$ 0,6	13,4 $\pm$ 0,5	13,5 $\pm$ 0,2	> 0,05
	Trị 1	13,5 $\pm$ 0,6	13,6 $\pm$ 0,5	13,6 $\pm$ 0,5	13,5 $\pm$ 0,6	13,5 $\pm$ 0,4	> 0,05
	Trị 2	13,2 $\pm$ 0,5	13,4 $\pm$ 0,4	13,5 $\pm$ 0,5	13,3 $\pm$ 0,5	13,4 $\pm$ 0,3	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Albumin (g/ dL) ($\bar{X} \pm SD$)	Chứng	3,1 $\pm$ 0,3	3,4 $\pm$ 0,4	3,1 $\pm$ 0,2	3,0 $\pm$ 0,3	3,4 $\pm$ 0,4	> 0,05
	Trị 1	3,4 $\pm$ 0,4	3,1 $\pm$ 0,5	3,2 $\pm$ 0,5	3,0 $\pm$ 0,4	3,5 $\pm$ 0,3	> 0,05
	Trị 2	3,0 $\pm$ 0,3	3,2 $\pm$ 0,4	3,1 $\pm$ 0,2	3,1 $\pm$ 0,3	3,2 $\pm$ 0,5	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Cholesterol toàn phần (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)	Chứng	1,4 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,3	1,5 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,2	> 0,05
	Trị 1	1,3 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,3	1,5 $\pm$ 0,3	1,5 $\pm$ 0,3	> 0,05
	Trị 2	1,3 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,4	1,3 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,3	1,5 $\pm$ 0,3	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Creatinin (mg/dL) ($\bar{X} \pm SD$)	Chứng	0,7 $\pm$ 0,1	0,9 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,2	> 0,05
	Trị 1	0,9 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,1	> 0,05
	Trị 2	0,7 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,2	0,9 $\pm$ 0,2	0,9 $\pm$ 0,1	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 2 tuần, 4 tuần, 6 tuần và 8 tuần uống PT Powertrim, ở cả lô trị 1 (liều 0,36 viên/kg/ngày) và lô trị 2 (liều 1,08 viên/kg/ngày), nồng độ AST, ALT, bilirubin toàn phần, albumin, cholesteron toàn phần, creatinin trong máu chuột không có sự thay đổi khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

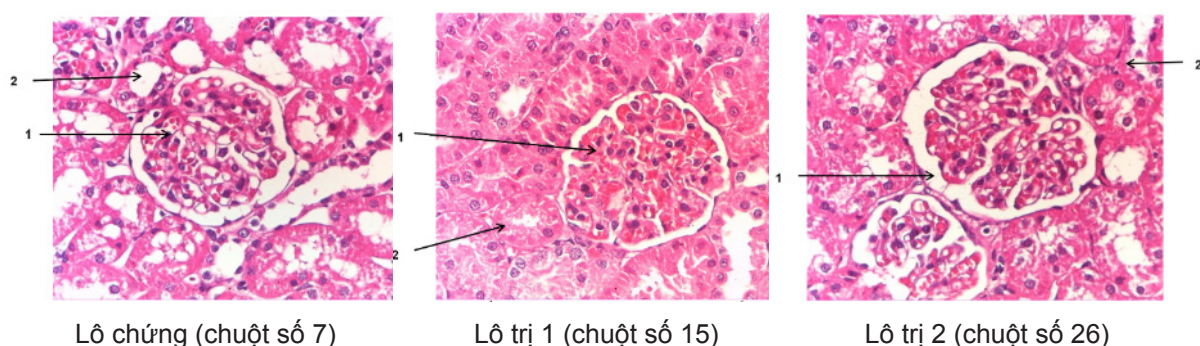
Đánh giá hình thái và cấu trúc vi thể gan, thận của chuột

Sau 8 tuần nghiên cứu, trên tất cả các chuột thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy thay đổi bệnh lý nào về đại thể của gan và thận của chuột cống trắng. Đồng thời, cũng không quan sát thấy sự khác biệt rõ rệt về hình thái vi thể gan, thận giữa hai lô dùng thuốc thử so với lô chứng sinh học (Hình 1, 2).



Hình 1. Ảnh hưởng của PT Powertrim đến hình ảnh vi thể gan (nhuộm HE x 400)

Chú thích: 1. Tế bào gan; 2. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy



Hình 2. Ảnh hưởng của PT Powertrim đến hình ảnh vi thể thận

Chú thích: 1. Cầu thận; 2. Ống thận

IV. BÀN LUẬN

Độc tính là ảnh hưởng của một chất có thể gây hại cho người hoặc động vật trên các mức độ như đến tế bào (độc tính tế bào), cơ quan (độc tính lên thận hoặc gan) hoặc đến toàn bộ cơ thể sống.^{19,20} Theo WHO, tất cả các thuốc có nguồn gốc từ dược liệu đều phải đánh giá độc

tính cấp và độc tính bán trường diễn trên động vật thực nghiệm trước khi tiến hành thử nghiệm lâm sàng để xác định độ an toàn của thuốc, và đây là cơ sở hướng dẫn lựa chọn liều điều trị an toàn ở người.^{16,21}

Mục đích nghiên cứu độc tính cấp của thuốc trên động vật thực nghiệm là xác định LD50 (Lethal dose 50 - liều gây chết 50% động vật thực nghiệm).²² Nghiên cứu độc tính cấp cho thấy các lô chuột uống PT Powertrim với liều tăng dần đến liều tối đa 75 mL/kg/ngày tương đương 29,7g cao dược liệu/kg (liều đậm đặc nhất có thể cho chuột uống bằng kim đầu tù) không có biểu hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống và trong 7 ngày sau đó. Đây là mức liều gấp 93 lần so với liều tương đương dự kiến dùng trên lâm sàng (theo hệ số 12), do đó liều dự kiến dùng trên người của viên nang cứng PT Powertrim là 3 viên/ngày tương đương với 1,32g cao dược liệu/ngày nằm trong khoảng an toàn khi sử dụng PT Powertrim.

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của PT Powertrim được tiến hành trong 8 tuần liên tục, đánh giá những thay đổi về tình trạng chung, trọng lượng cơ thể chuột cống trắng, chức năng tạo máu, gan, thận và hình ảnh đại thể cũng như vi thể hình thái gan và thận của chuột. Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột là những dấu hiệu lâm sàng phản ánh tình trạng nhiễm độc do thuốc.^{20,21} Sau 8 tuần, chuột ở lô trị 1 và 2 uống PT Powertrim liều 158,4 và 475,2 mg/kg/ngày có toàn trạng và hoạt động bình thường, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trọng lượng so với lô chứng ở các thời điểm, chuột ở các lô đều có xu hướng tăng trọng lượng nhưng chưa có sự khác biệt so với trước khi uống PT Powertrim ($p > 0,05$).

Chức năng tạo máu là một trong những chức năng quan trọng sống còn của động vật.^{20,21} Tuy nhiên, hệ thống huyết học lại là cơ quan nhạy cảm với các thuốc hoặc chất có độc, do đó cần đánh giá những thay đổi trong các thông số huyết học trong nghiên cứu độc tính của thuốc và chế phẩm để dự đoán các tác hại tiềm ẩn đối với con người.^{20,21} Sau 8 tuần uống PT Powertrim, không có sự khác biệt có ý nghĩa

thống kê về về số lượng hồng cầu, nồng độ hemoglobin, tỷ lệ hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu MCV, số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu trung tính - lympho giữa hai lô trị và lô chứng, cho thấy viên nang cứng PT Powertrim không gây ảnh hưởng bất lợi đến hệ thống tạo máu của chuột.

Đánh giá chức năng gan và thận cũng là nội dung cốt lõi trong nghiên cứu độc tính bán trường diễn của thuốc và sản phẩm có nguồn gốc dược liệu.^{20,21,23} ALT và AST là hai enzyme chủ yếu được tìm thấy trong gan (đặc biệt là ALT), đóng vai trò quan trọng trong việc chuyển hóa các axit amin.²³ AST và ALT được giải phóng vào máu khi tế bào gan bị tổn thương, do đó sự thay đổi nồng độ AST và/hoặc ALT huyết thanh có thể phản ánh các bệnh về gan hoặc gan bị nhiễm độc do các nguyên nhân.²³ Ba chỉ số bilirubin, albumin và cholesterol là ba chỉ số phản ánh các chức năng chuyển hóa và tổng hợp protid, lipid; bài tiết mật cũng như tham gia vào dọn dẹp các sản phẩm giáng hóa của hồng cầu của gan.²³ Creatinin được thận lọc và bài tiết qua nước tiểu, gần như không được tái hấp thu ở ống thận và nồng độ không phụ thuộc vào chế độ ăn cũng như những thay đổi sinh lý khác. Do đó, nồng độ creatinin huyết thanh được sử dụng để đánh giá một cách khách quan và theo dõi chức năng thận khi sử dụng thuốc.²⁴ Sau 8 tuần, nồng độ ALT, AST, bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần và creatinin ở chuột lô trị 1, 2 ở hai liều nghiên cứu đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng. ($p > 0,05$).

Độc tính cấp đường uống của chiết xuất methanol Linh chi *Ganoderma boninense* (một trong các phân dòng của *Ganoderma lucidum*) trên chuột *Wistar* đã được Sasidharan và cộng sự nghiên cứu. Kết quả cho thấy chiết xuất methanol Linh chi ở liều 2000 mg/kg/ngày trong 14 ngày không gây chết chuột, không có

sự khác biệt về tình trạng chung, tăng trưởng, trọng lượng, các thông số huyết học, sinh hóa, hình thái đại thể và vi thể của các cơ quan giữa nhóm nghiên cứu so với nhóm đối chứng.²⁵

Chiranthanut và cộng sự nghiên cứu độc tính trên chuột *Sprague - Dawley* cái của chiết xuất Giảo cổ lam dùng đường uống. Dịch chiết Giảo cổ lam với liều 1000 mg/kg/ngày trong 90 ngày không gây chết hoặc bất kỳ dấu hiệu bất thường nào ở chuột. Các chỉ số huyết học và sinh hóa (bạch cầu trung tính, bạch cầu đơn nhân, glucose và nồng độ phosphatase kiềm trong huyết thanh) khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng tuy nhiên vẫn nằm trong giới hạn bình thường của chuột.²⁶

Attawish và cộng sự nghiên cứu độc tính trường diễn của chiết xuất Giảo cổ lam bằng đường uống trên chuột *Wistar* trong thời gian 6 tháng với liều lần lượt ở các lô trị là 6, 30, 150, 750 mg/kg/ngày. Kết quả nghiên cứu cho thấy chiết xuất Giảo cổ lam với liều trên không gây ra bất kỳ thay đổi có hại đáng kể nào trên chuột trong suốt thời gian nghiên cứu.²⁷

Độc tính bán trường diễn của hỗn hợp carotenoid chiết xuất từ Trần bì (*Pericarpium Citri reticulatae*) đường uống trên chuột *Wistar* đã được Feng Xue cùng cộng sự nghiên cứu. Với liều 2000 mg/kg/ngày trong 28 ngày, hỗn hợp carotenoid này không gây ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến toàn trạng, trọng lượng chuột. Các chỉ số về nước tiểu, huyết học, đông máu và sinh hóa cũng như mô bệnh học không có sự thay đổi bệnh lý.²⁸

Theo Cơ quan Y tế Châu Âu (European Medicines Agency - EMA), chưa ghi nhận được thông tin nào về độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của Quế. Trong thành phần của Quế, cinnamaldehyde là hợp chất có khả năng gây độc được quan tâm đến. Đối với cinnamaldehyde, LD50 qua đường uống ở chuột nhắt là 2220 mg/kg và ở đường tiêm phúc mạc là 200 mg/kg.

Chuột có thể uống 70mg cinnamaldehyde trong 8 tuần mà không có bất kỳ triệu chứng nhiễm độc nào. Cinnamaldehyde được thêm vào thức ăn cho chuột ở 1000 và 2500 mg/kg trong 16 tuần không gây ra độc tính.²⁹

Nguyễn Hồng Hạnh cùng cộng sự (2020) nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của chiết xuất nước từ lá cây Trà hoa vàng *Hakodae* bằng đường uống trên 40 chuột *Swiss* và 24 chuột *Wistar*. Trong nghiên cứu độc tính cấp, chiết xuất với liều lượng 24 - 120 g/kg/ngày không xác định được LD50 hay bất cứ triệu chứng bất thường nào trong 7 ngày. Trong nghiên cứu độc tính bán trường diễn, chiết xuất với liều 2,8 và 14 g/kg/ngày trong 28 ngày cũng không cho thấy bất kỳ bất thường nào liên quan đến toàn trạng, các thông số huyết học, sinh hóa và giải phẫu bệnh.³⁰

Như vậy, những kết quả thu được từ nghiên cứu độc tính trên thực nghiệm cũng như kết quả của một số nghiên cứu trước đây về độc tính các dược liệu thành phần của PT Powertrim cho thấy tính an toàn của chế phẩm khi sử dụng trên động vật thực nghiệm.

Hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang cứng PT Powertrim còn hạn chế về thời gian tiến hành (2 tháng). Do đó trên lâm sàng PT Powertrim được sử dụng để hỗ trợ điều trị rối loạn lipid máu, với thời gian sử dụng cho người bệnh là 2 tháng.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang cứng PT Powertrim, kết quả cho thấy:

PT Powertrim không gây độc tính cấp trên chuột nhắt trắng khi uống đến liều tối đa có thể cho uống được bằng kim đầu tù (29,7g dược liệu/kg) (gấp 93 lần so với mức liều tương đương dự kiến dùng trên lâm sàng, tính trên

chuột nhất trắng theo hệ số 12). Chưa xác định được LD50 của PT Powertrim đường uống trên chuột nhất trắng.

PT Powertrim không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng khi uống liều 158,4 mg/kg/ngày (liều tương đương liều trên lâm sàng, tính theo hệ số 6) và liều 475,2 mg/kg/ngày (liều gấp 3 lần liều trên lâm sàng, tính theo hệ số 6) trong 8 tuần liên tục.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện để chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này. Các tác giả khẳng định không có bất kỳ xung đột lợi ích nào liên quan đến nghiên cứu này, cũng như không có lợi ích tài chính hoặc mối quan hệ cá nhân nào ảnh hưởng đến kết quả hoặc nội dung của bài báo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Quốc Anh, Ngô Quý Châu. Rối loạn lipid máu. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội khoa*. Nhà xuất bản Y học; 2018: 220 - 225.
2. Bộ Y tế. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Nội tiết - Chuyển hóa*. Nhà xuất bản Y học; 2015: 247 - 264.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111 - 188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
4. Khoa Y học cổ truyền - Đại học Y Hà Nội. Hội chứng rối loạn lipid máu. *Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền*. Nhà xuất bản Y học; 2017: 223 - 226.
5. Tian X, Liu P, Wang R, et al. A review on the treatment of hyperlipidemia with Erchen Decoction. *Front Pharmacol*. 2024; 15:1445950. Published 2024 Nov 13. doi:10.3389/fphar.2024.1445950.
6. Jiang YH, Zhang P, Tao Y, et al. Banxia baizhu tianma decoction attenuates obesity-related hypertension. *J Ethnopharmacol*. 2021; 266: 113453. doi:10.1016/j.jep.2020.113453.
7. Nguyễn Trung Hiếu. Đánh giá tác dụng điều hòa rối loạn lipid máu của viên nang cứng Lipenta trên bệnh nhân. *Tạp chí Y - Dược học quân sự*. 2011; (9): 59 - 64.
8. Đặng Trường Giang, Chữ Văn Mến, Vũ Tuấn Anh và cộng sự. Nghiên cứu tác dụng hạ lipid máu của viên nang cứng Slimtosen trên thực nghiệm. *Tạp chí Y - Dược học quân sự*. 2014; (9): 14 - 19.
9. Đỗ Tất Lợi. *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*. Nhà xuất bản Y học; 2004: 121, 289 - 291, 355, 384, 783, 831, 862.
10. Nguyễn Thị Mai Anh, Đào Văn Phan, Phạm Thị Vân Anh. Bước đầu nghiên cứu tác dụng của nấm Linh chi Việt Nam (*Ganoderma lucidum*) qua một số chỉ số lipid máu ở chuột cống. *Tạp chí Nghiên cứu y học*. 2005; (5): 42 - 45.
11. Wang M, Wang F, Wang Y, et al. Metabonomics Study of the Therapeutic Mechanism of *Gynostemma pentaphyllum* and Atorvastatin for Hyperlipidemia in Rats. *PLOS ONE*. 2013; 8 (11): e78731. doi:10.1371/journal.pone.0078731.
12. Du H, You J-S, Zhao X, Park J-Y, Kim S-H, Chang K-J. Antiobesity and hypolipidemic effects of lotus leaf hot water extract with taurine supplementation in rats fed a high fat diet. *J Biomed Sci*. 2010; 17 Suppl 1:S42. doi:10.1186/1423-0127-17-S1-S42.
13. Kwok CY, Li C, Cheng HL, et al. Cholesterol lowering and vascular protective effects of ethanolic extract of dried fruit of *Crataegus pinnatifida*, hawthorn (Shan Zha), in diet-induced hypercholesterolaemic rat model. *J Funct Foods*. 2013; 5 (3): 1326 - 1335. doi:10.1016/j.jff.2013.04.020.

14. Du YZ, Su J, Yan MQ, et al. Improvement effect and mechanism of ethanol extract from Citri Reticulatae Pericarpium on triglyceride in hyperlipidemia model rat. *Zhong guo Zhong Yao Za Zhi China J Chin Mater Medica*. 2021; 46 (1): 190 - 195. doi:10.19540/j.cnki.cjcmm.20200915.408.
15. Bộ Y Tế. *Quy định về thử thuốc trên lâm sàng*. Quyết định 29/2018/TT-BYT về Quy định về thử thuốc trên lâm sàng.
16. 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.
17. Litchfield JT, Wilcoxon F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J Pharmacol Exp Ther*. 1949; 96(2): 99-113.
18. Bộ Y Tế, Cục khoa học công nghệ và đào tạo. *Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu*. Quyết định 141/QĐ-K2ĐT 2015 về Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu.
19. Jitäreanu A, Trifan A, Vieriu M., et al. Current Trends in Toxicity Assessment of Herbal Medicines: A Narrative Review. *Processes*. 2023; 11(1): 83. <https://doi.org/10.3390/pr11010083>.
20. OECD. *Guidelines for the testing of chemicals repeated dose oral toxicity study in rodents*. Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment No 407; 2008.
21. World Health Organization. *Guidelines for Assessing Quality of Herbal Medicines with Reference to Contaminants and Residues*. World Health Organization. Geneva; 2007.
22. OECD. *Guidance Document on Acute Oral Toxicity Testing*. OECD. 2002. doi:10.1787/9789264078413-en
23. Ramaiah SK. Preclinical safety assessment: current gaps, challenges, and approaches in identifying translatable biomarkers of drug-induced liver injury. *Clin Lab Med*. 2011; 31(1): 161-172. doi:10.1016/j.cll.2010.10.004.
24. Saganuwan SA. Toxicity studies of drugs and chemicals in animals: an overview. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*. 2017; 4(20): 291-318.
25. Sasidharan S, Jinxuan O, Yoga Latha L. Toxicity of Ganoderma boninense methanol extract in mice. *Mycology*. 2010; 1 (2): 85 - 91. doi:10.1080/21501201003705849.
26. Chiranthanut N, Teekachunhatean S, Panthong A, et al. Toxicity evaluation of standardized extract of Gynostemma pentaphyllum Makino. *J Ethnopharmacol*. 2013; 149(1): 228-234. doi:10.1016/j.jep.2013.06.027.
27. Attawish A, Chivapat S, Phadungpat S, et al. Chronic toxicity of Gynostemma pentaphyllum. *Fitoterapia*. 2004; 75 (6): 539 - 551. doi:10.1016/j.fitote.2004.04.010.
28. Xue F, Li C, Pan S. Subacute toxicity assessment of carotenoids extracted from citrus peel (Nanfengmiju, Citrus reticulata Blanco) in rats. *Regul Toxicol Pharmacol RTP*. 2012; 62 (1): 16 - 22. doi:10.1016/j.yrtph.2011.12.003.
29. Veterinary Medicines and Information Technology Unit - The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. *Summary Report*. Committee for Veterinary Medicinal Products Cinnamoni cassiae cortex; 2000.
30. Hong HN, Hoang NN, Van CT. Assessment of acute and sub-chronic toxicity of Camellia hakodae Ninh leaves aqueous extracts in experimental animals. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2020; 14 (7): 203 - 211. doi:10.5897/AJPP2020.5140.

Summary

ACUTE AND SUBCHRONIC TOXICITY OF PT POWERTRIM HARD CAPSULES IN EXPERIMENTAL ANIMALS

PT Powertrim hard capsules consist of medicinal herbs that support the treatment of dyslipidemia. The acute toxicity study of PT Powertrim was conducted on white mice according to WHO guidelines, with LD₅₀ determined by the Litchfield-Wilcoxon method. The subchronic toxicity study of PT Powertrim was conducted on white rats according to the WHO and the Ministry of Health guidelines. The results showed that PT Powertrim caused no sign of acute toxicity in mice at the highest oral dose of 29.7g of herbal extract/kg body weight of white mice (93 times the expected equivalent clinical dose), and the LD₅₀ was not determined. PT Powertrim, administered orally at 158.4 mg/kg/day and 475.2 mg/kg/day (corresponding to the equivalent dose and 3 times the expected equivalent clinical dose, respectively) in 8 consecutive weeks, did not affect the general condition, body weight, hematopoietic function, liver, and kidney function or the gross and microscopic structure of the liver and kidneys of rats. In conclusion, PT Powertrim hard capsules had no acute and subchronic oral toxicity in experimental animals

Keywords: Acute toxicity, sub-chronic toxicity, PT Powertrim hard capsule, experimental animals.