

ĐÁNH GIÁ TÍNH AN TOÀN CỦA BÀI THUỐC TIÊU PHONG THANG TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Nguyễn Khánh Linh^{1,2}, Lê Hồng Phú¹, Nguyễn Thanh Hà Tuấn^{2}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định ngưỡng an toàn cấp tính và đánh giá độc tính bán trường diễn của bài thuốc Tiêu phong thang (TPT) thông qua ảnh hưởng đến thể trạng, chỉ số huyết học, sinh hóa, mô bệnh học gan, thận trên động vật thực nghiệm. **Phương pháp nghiên cứu:** Độc tính cấp được khảo sát trên chuột nhắt Swiss để xác định LD₅₀. 30 chuột cống trắng Wistar được chia thành 3 lô (n = 10): Lô chứng (uống nước cất), lô trị 1 (uống TPT liều 17,05 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống TPT liều 51,15 g/kg/ngày). Các chỉ số được đánh giá tại thời điểm D0, D14, D28. Mô bệnh học gan, thận được đánh giá vào ngày thứ 28. **Kết quả:** Không xác định được LD₅₀ của TPT trên chuột nhắt ở liều uống tối đa (375 g/kg). Ở nghiên cứu độc tính bán trường diễn, bài thuốc không làm thay đổi các biểu hiện lâm sàng và sự tăng trưởng thể trọng (p > 0,05). Các chỉ số huyết học (hồng cầu (RBC), huyết sắc tố (HGB), hematocrit (HCT), bạch cầu (WBC), tiểu cầu (PLT)) và sinh hóa máu (men gan AST, ALT; chức năng thận (creatinine, albumin), chuyển hóa lipid cholesterol toàn phần (TP)) của các lô trị không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng (p > 0,05). Không ghi nhận tổn thương đại thể và vi thể gan, thận. **Kết luận:** Bài thuốc TPT dạng cao lỏng không thể hiện độc tính cấp và đạt độ an toàn bán trường diễn ở các mức liều khảo sát.

Từ khóa: Tiêu phong thang; Độc tính cấp; Độc tính bán trường diễn; Gout; Động vật thực nghiệm.

SAFETY EVALUATION OF TIEU PHONG THANG REMEDY ON EXPERIMENTAL ANIMALS

Abstract

Objectives: To determine the acute safety threshold and evaluate the sub-chronic toxicity of Tieu phong thang (TPT) remedy by assessing its effects on general condition,

¹Viện Y học cổ truyền Quân đội

²Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thanh Hà Tuấn (nguyentuan000010@gmail.com)

Ngày nhận bài: 18/3/2026

Ngày được chấp nhận đăng: 29/4/2026

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v51i6.2008>

hematological, biochemical parameters, and histopathology of the liver and kidneys in experimental animals. **Methods:** Acute toxicity was investigated in Swiss mice to determine the LD₅₀. For subchronic toxicity, 30 Wistar rats were randomly divided into 3 groups (n = 10 per group): A control group (distilled water), treatment group 1 (TPT at a dose of 17.05 g/kg/day), and treatment group 2 (TPT at a dose of 51.15 g/kg/day). Parameters were evaluated at D0, D14, and D28. Histopathology of the liver and kidneys was assessed on day 28. **Results:** The LD₅₀ of TPT in Swiss mice could not be determined at the maximum oral dose (375 g/kg). In the sub-chronic study, the remedy did not alter clinical manifestations or body weight gain (p > 0.05). Hematological parameters (RBC, HGB, HCT, WBC, PLT) and biochemical parameters (AST, ALT, creatinine, albumin, total cholesterol) showed no statistically significant differences between the treatment groups and the control group (p > 0.05). No gross or microscopic lesions were recorded in the liver or kidneys. **Conclusion:** TPT oral solution exhibited no acute toxicity and achieved sub-chronic safety at the investigated doses.

Keywords: Tieu phong thang; Acute toxicity; Subchronic toxicity; Gout; Experimental animals.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Gout là bệnh lý chuyển hóa đặc trưng bởi tăng acid uric máu và lắng đọng tinh thể urate tại khớp. Theo báo cáo GBD (2019), tỷ lệ mắc gout đang gia tăng trên toàn cầu, gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống [1]. Mặc dù các thuốc y học hiện đại (NSAIDs, Colchicine, Allopurinol) mang lại hiệu quả điều trị cao, nhưng việc sử dụng kéo dài thường gây ra các tác dụng không mong muốn lên dạ dày, gan, thận và dị ứng [2]. Tại Việt Nam, xu hướng sử dụng dược liệu hỗ trợ điều trị gout ngày càng được chú trọng nhằm hạn chế tác dụng phụ của thuốc hóa dược. Bài thuốc TPT gồm 13 vị dược liệu, được phối ngũ theo nguyên lý

khu phong trừ thấp, tư bổ can thận. Các nghiên cứu cho thấy hoạt chất trong Dây gắm có khả năng ức chế enzyme xanthine oxidase [3], trong khi Thiên niên kiện và Ngưu tất giúp chống viêm bằng cách ức chế các cytokine viêm như TNF- α [4]. Theo quy định về thử nghiệm tiền lâm sàng (Thông tư số 21/2018/TT-BYT) và hướng dẫn của OECD, việc đánh giá độc tính bán trường diễn lặp lại kéo dài là bước tiên quyết để xác định tính an toàn của bài thuốc trước khi đưa vào ứng dụng lâm sàng [5, 6]. Nghiên cứu này được tiến hành nhằm: *Đánh giá tính an toàn của bài thuốc TPT trên động vật thực nghiệm, qua đó cung cấp cơ sở khoa học tin cậy cho việc sử dụng thuốc trong điều trị.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Bài thuốc TPT*: Gồm 13 dược liệu là Bạch truật (*Atractylodes macrocephala* Koidz.) 10g, Bạch thược (*Paeonia lactiflora* Pall.) 10g, Tần bì (*Fraxinus chinensis* Roxb.) 10g, Ngưu tất (*Achyranthes bidentata* Blume) 10g, Tục đoạn (*Dipsacus asper* Wall. ex Henry) 10g, Trạch tả (*Alisma orientale* (Sam.) Juzep.) 15g, Ô dược (*Lindera aggregata* (Sims) Kosterm.) 10g, Xuyên khung (*Ligusticum wallichii* Franch.) 10g, Mẫu lệ (*Ostrea gigas* Thunberg) 30g, Dây gắm (*Gnetum montanum* Markgr.) 15g, Thiên niên kiện (*Homalomena occulta* (Lour.) Schott) 15g, Xa tiền tử (*Plantago asiatica* L.) 15g, Cam thảo (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.) 5g. Thuốc đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V (do Công ty cổ phần Dược phẩm Phú Tín cung cấp, có TCCS kèm theo). Thuốc được chiết nóng với nước cất (100°C, 2 lần), loại tạp chất và cô quay thành cao lỏng tỷ lệ 5:1 (1mL cao tương ứng 5g dược liệu khô). Cao được bảo quản lạnh (4 - 8°C) và pha loãng theo liều thực nghiệm trước khi cho uống.

* *Động vật nghiên cứu*: Chuột cống trắng Wistar (cả hai giống, 200 - 250g), khỏe mạnh, do cơ sở Đan Phượng cung cấp. Chuột được thích nghi và nuôi dưỡng tại Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y trong điều kiện tiêu chuẩn (nhiệt độ 24 - 27°C, độ ẩm 50 - 60%, ánh sáng tự nhiên), ăn thức ăn tiêu chuẩn và uống nước tự do.

* *Thiết bị, hóa chất*: Sử dụng máy phân tích huyết học HumanCount 30TS (Human, Đức) với phần mềm chuyên dụng cho chuột và máy sinh hóa 3000 Evolution (BSI, Ý). Hóa chất thí nghiệm đạt tiêu chuẩn phân tích.

* *Địa điểm và thời gian nghiên cứu*: Nghiên cứu được thực hiện tại Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y từ tháng 6/2025 - 12/2025.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Căn cứ xác định liều lượng và tính an toàn*: Trước khi tiến hành thử nghiệm bán trường diễn, bài thuốc TPT đã được đánh giá độc tính cấp trên chuột nhắt trắng chủng Swiss theo phương pháp Litchfield-Wilcoxon nhằm xác định ngưỡng an toàn đơn liều [7]. Kết quả cho thấy với liều uống tối đa 375 g/kg (tương đương 11,09 lần liều lâm sàng ngoại suy), bài thuốc không gây tử vong và không xuất hiện các triệu chứng nhiễm độc lâm sàng (LD₅₀ chưa xác định). Dựa trên biên độ an toàn này, chúng tôi lựa chọn liều trị 1 (17,05 g/kg/ngày) tương đương liều sử dụng trên lâm sàng và liều trị 2 (51,15 g/kg/ngày) gấp 3 lần liều lâm sàng để đánh giá độc tính khi sử dụng kéo dài.

* *Đánh giá độc tính bán trường diễn*: Thử nghiệm tuân thủ các quy định về thử nghiệm độc tính đối với thuốc dược liệu theo Thông tư số 21/2018/TT-BYT của Bộ Y tế [5] và Hướng dẫn của OECD 407 [6]. 30 chuột cống trắng khỏe mạnh được chia ngẫu nhiên thành 3 lô (n = 10): Lô chứng (uống nước cất); lô trị 1 (uống

TPT liều 17,05 g/kg/ngày); lô trị 2 (uống TPT liều 51,15 g/kg/ngày). Thuốc/nước cất được cho uống qua sonde dạ dày (10 mL/kg) mỗi ngày một lần, liên tục trong 28 ngày sau thời gian nuôi thích nghi.

* *Chỉ tiêu đánh giá:* Theo dõi lâm sàng (hoạt động, ăn uống, thể trọng); xét nghiệm huyết học (RBC, HGB, HCT, WBC, PLT) và sinh hóa (AST, ALT, creatinine, albumin, cholesterol TP); quan sát đại thể và vi thể gan, thận (nhuộm HE) vào ngày 28.

* *Xử lý số liệu:* Số liệu thu thập được xử lý theo phương pháp thống kê,

sử dụng phần mềm SPSS 20.0 và các phần mềm thống kê y học khác.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng đề cương - Bộ môn Khoa Y học cổ truyền, Bệnh viện Quân y 103 và Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu trên động vật của Học viện Quân y (số: 01/2025/CNChT-HĐĐĐĐV, ngày 08 tháng 6 năm 2025). Số liệu nghiên cứu được Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Độc tính cấp

Bài thuốc TPT không gây tử vong hay bất thường về hành vi, thể trạng ở chuột nhắt trắng tại mức liều dung nạp tối đa (LD₀) là 375 g/kg. Giá trị LD₅₀ chưa xác định (LD₅₀ > 375 g/kg).

2. Độc tính bán trường diễn

* *Tình trạng chung:* Tất cả chuột thí nghiệm đều có thể trạng tốt, hoạt động và ăn uống bình thường; không ghi nhận dấu hiệu độc tính lâm sàng hoặc rối loạn tiêu hóa trong suốt 28 ngày.

* *Sự thay đổi thể trọng của chuột:*

Bảng 1. Cân nặng chuột ở các lô nghiên cứu (n = 10 ở mỗi lô, $\bar{X} \pm SD$).

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	p _{1,2,3}
D0 (a)	206,70 ± 15,59	196,70 ± 8,96	198,00 ± 14,33	> 0,05
D14 (b)	209,60 ± 15,36	200,50 ± 8,15	202,30 ± 13,40	> 0,05
D28 (c)	212,80 ± 14,39	204,50 ± 7,98	209,00 ± 13,17	> 0,05
p _{a,b,c}	p _{b,c-a} < 0,01; p _{c-b} < 0,01			-

(XN: Xét nghiệm)

Tại thời điểm D0, thể trọng chuột giữa các lô đồng nhất (p > 0,05). Sau 14 và 28 ngày, thể trọng ở tất cả các lô đều tăng có ý nghĩa thống kê so với trước thời điểm D0 (p < 0,01), nhưng không có sự khác biệt giữa các lô trị và lô chứng (p > 0,05).

3. Một số chỉ tiêu huyết học của chuột

Bảng 2. Ảnh hưởng của bài thuốc TPT đến các chỉ số huyết học.

(n = 10 ở mỗi lô, $\bar{X} \pm SD$).

Chỉ tiêu nghiên cứu	Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	p _{1,2,3}
RBC (T/L)	D ₀ (a)	8,80 ± 0,42	8,75 ± 0,86	9,14 ± 0,70	> 0,05
	D ₁₄ (b)	8,78 ± 1,24	8,46 ± 0,13	9,02 ± 1,49	> 0,05
	D ₂₈ (c)	8,69 ± 0,30	8,78 ± 0,71	8,97 ± 0,63	> 0,05
	p _{a,b,c}	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			
HGB (g/L)	D ₀ (a)	138,10 ± 23,15	139,30 ± 4,52	140,60 ± 12,45	> 0,05
	D ₁₄ (b)	129,00 ± 24,61	129,40 ± 17,33	135,50 ± 15,28	> 0,05
	D ₂₈ (c)	142,80 ± 21,12	143,80 ± 12,60	146,00 ± 25,18	> 0,05
	p _{a,b,c}	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			
HCT (%)	D ₀ (a)	39,48 ± 4,65	38,53 ± 1,14	37,81 ± 4,25	> 0,05
	D ₁₄ (b)	36,16 ± 6,88	35,99 ± 5,86	39,61 ± 4,16	> 0,05
	D ₂₈ (c)	39,39 ± 4,64	39,39 ± 3,58	41,07 ± 6,26	> 0,05
	p _{a,b,c}	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			
WBC (G/L)	D ₀ (a)	11,14 ± 2,18	10,41 ± 2,05	10,02 ± 2,31	> 0,05
	D ₁₄ (b)	9,85 ± 2,02	9,65 ± 1,39	10,08 ± 1,16	> 0,05
	D ₂₈ (c)	11,10 ± 1,09	10,98 ± 1,73	11,10 ± 1,63	> 0,05
	p _{a,b,c}	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			
PLT (G/L)	D ₀ (a)	551,30 ± 91,54	621,00 ± 96,39	575,50 ± 118,94	> 0,05
	D ₁₄ (b)	625,70 ± 184,04	654,40 ± 108,54	628,30 ± 40,51	> 0,05
	D ₂₈ (c)	535,10 ± 34,08	607,70 ± 120,50	583,20 ± 119,59	> 0,05
	p _{a,b,c}	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			

(XN: Xét nghiệm)

Kết quả các chỉ số huyết học cho thấy sự ổn định xuyên suốt nghiên cứu (p > 0,05), khẳng định bài thuốc không gây ảnh hưởng bất lợi đến hệ tạo máu của chuột thực nghiệm.

4. Một số chỉ tiêu sinh hóa của chuột

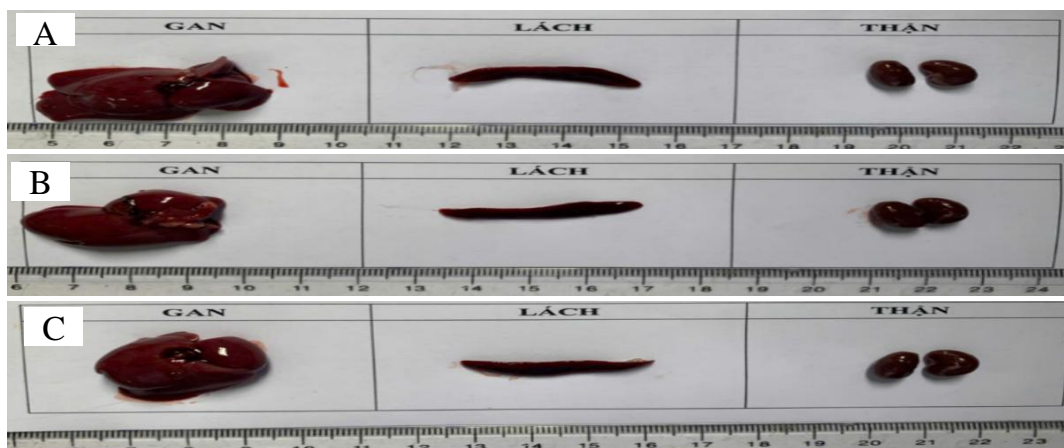
Bảng 3. Ảnh hưởng của bài thuốc TPT đối với chức năng gan, thận, albumin, cholesterol TP (n = 10 ở mỗi lô, $\bar{X} \pm SD$).

Chỉ số XN	Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	p _{1,2,3}
Hoạt độ AST (U/L)	D0 (a)	121,10 ± 29,52	124,00 ± 34,01	118,80 ± 16,36	> 0,05
	D14 (b)	136,20 ± 21,02	134,10 ± 23,91	121,50 ± 14,01	> 0,05
	D28(c)	134,00 ± 33,01	136,00 ± 25,27	130,90 ± 32,22	> 0,05
	p _{a,b,c}	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			
Hoạt độ ALT (U/L)	D0 (a)	103,30 ± 24,96	104,30 ± 28,97	117,40 ± 26,09	> 0,05
	D14 (b)	108,30 ± 19,15	109,40 ± 31,67	126,10 ± 28,85	> 0,05
	D28 (c)	124,10 ± 23,57	117,40 ± 29,51	131,90 ± 35,87	> 0,05
	p _{a,b,c}	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			
Creatinine (μmol/L)	D0 (a)	64,60 ± 6,88	73,00 ± 22,75	65,70 ± 15,60	> 0,05
	D14 (b)	65,80 ± 9,45	73,90 ± 9,34	77,20 ± 18,83	> 0,05
	D28 (c)	61,50 ± 11,72	70,90 ± 27,33	67,70 ± 16,53	> 0,05
	p _{a,b,c}	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			
Albumin (g/L)	D0 (a)	36,40 ± 5,23	35,90 ± 3,00	36,10 ± 3,00	> 0,05
	D14 (b)	34,70 ± 3,16	35,50 ± 2,01	36,30 ± 2,31	> 0,05
	D28 (c)	34,20 ± 1,93	35,30 ± 2,67	34,90 ± 4,01	> 0,05
	p _{a,b,c}	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			
Cholesterol TP (mmol/L)	D0 (a)	2,77 ± 0,31	2,75 ± 0,59	2,56 ± 0,78	> 0,05
	D14 (b)	2,69 ± 0,49	2,71 ± 0,45	2,55 ± 0,42	> 0,05
	D28 (c)	2,50 ± 0,59	2,55 ± 0,59	2,39 ± 0,44	> 0,05
	p _{a,b,c}	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			

(XN: Xét nghiệm)

Kết quả bảng 3 cho thấy các chỉ số sinh hóa máu khảo sát không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các lô cũng như giữa các thời điểm theo dõi (p > 0,05).

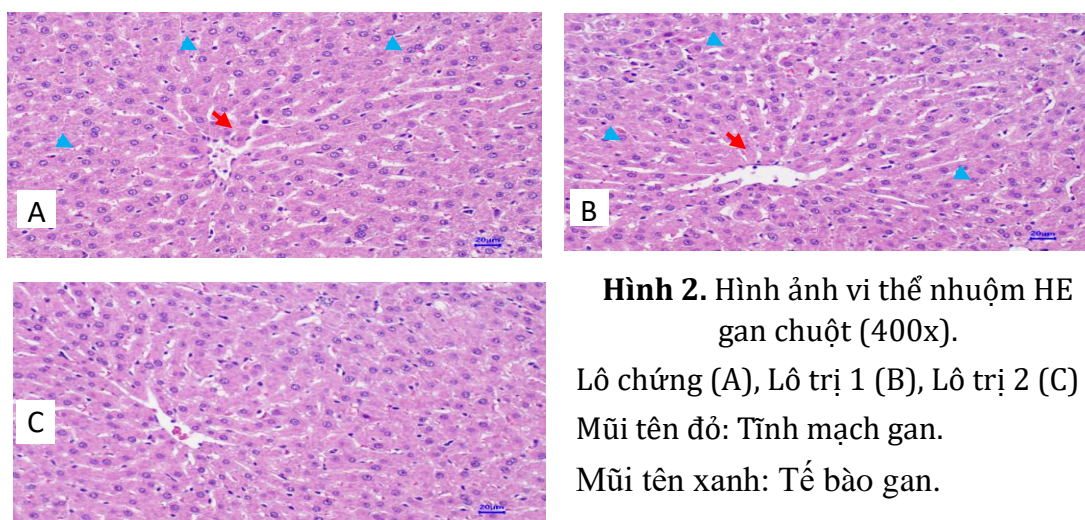
5. Kết quả mô bệnh học tạng của chuột thí nghiệm



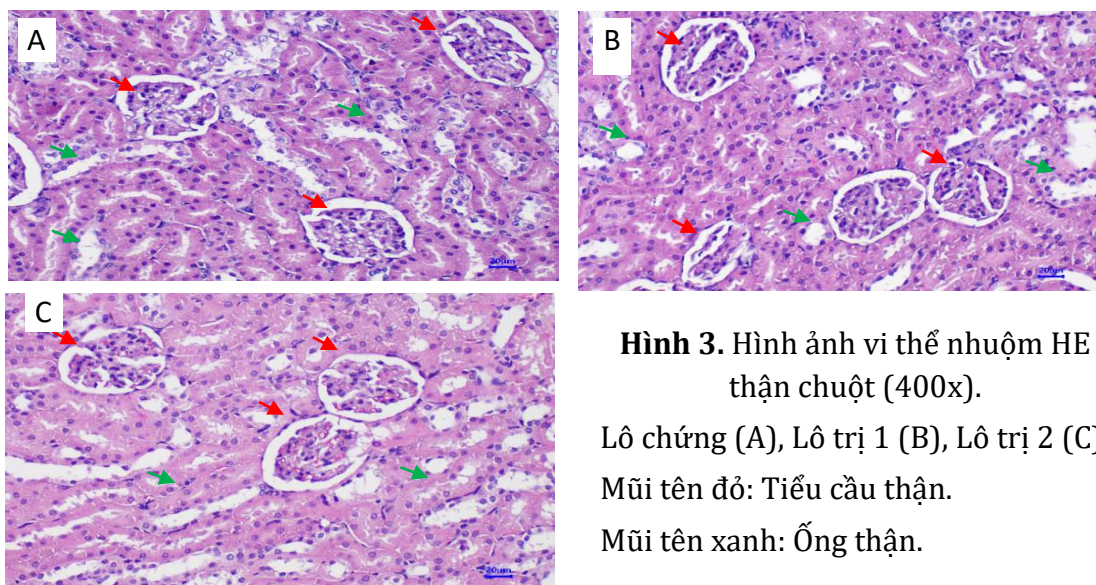
Hình 1. Hình ảnh đại thể gan, lách, thận chuột lô chứng (A), lô trị 1 (B) và lô trị 2 (C).

Các tạng (gan, thận, lách) ở các lô uống TPT (Lô trị 1, 2 - Hình 1B, 1C) có hình thái, màu sắc và kích thước bình thường, bề mặt nhẵn, không ghi nhận tổn thương bệnh lý (u, xuất huyết, hoại tử, phù nề). Hình ảnh đại thể tương đồng, không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng.

Các tiêu bản mô bệnh học được đọc tại Bộ môn Giải phẫu bệnh - Pháp y, Bệnh viện Quân y 103. Kết quả đánh giá mô bệnh học gan và thận của chuột cho thấy cấu trúc mô ở các lô sử dụng TPT tương đối bình thường, không ghi nhận các tổn thương bệnh lý.



Cấu trúc tiểu thùy và các dải tế bào gan ở các lô uống TPT được bảo tồn nguyên vẹn, sắp xếp đều đặn, tương đồng với lô chứng. Không ghi nhận các dấu hiệu rối loạn cấu trúc, xuất huyết, hoại tử hay thoái hóa tế bào.



Hình 3. Hình ảnh vi thể nhuộm HE thận chuột (400x).

Lô chứng (A), Lô trị 1 (B), Lô trị 2 (C)

Mũi tên đỏ: Tiểu cầu thận.

Mũi tên xanh: Ống thận.

Cấu trúc mô thận ở các lô uống TPT được bảo tồn nguyên vẹn, tương đồng với lô chứng. Cầu thận, hệ thống ống thận và mô kẽ không ghi nhận các biến đổi bất lợi như xơ hóa, phì đại, thoái hóa, hoại tử hay thâm nhiễm tế bào viêm. Cấu trúc vùng vỏ và tủy thận phân bố bình thường.

BÀN LUẬN

Đánh giá độc tính bán trường diễn là yêu cầu bắt buộc nhằm xác định các tổn thương tiềm tàng khi sử dụng thuốc lặp lại kéo dài [8]. Kết quả thực nghiệm cho thấy bài thuốc TPT đều thể hiện ngưỡng an toàn cao, không gây độc tính tích lũy sau 28 ngày ở cả hai mức liều nghiên cứu. Thể trọng chuột tăng trưởng ổn định, không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ($p > 0,05$). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Trọng Hiệp và CS (2022) về tính an toàn

của các chế phẩm dược liệu điều trị xương khớp [9]. Hệ thống tạo máu vốn rất nhạy cảm với các tác nhân hóa học. Trong nghiên cứu này, các chỉ số huyết học nằm trong giới hạn sinh lý bình thường, chứng minh bài thuốc không gây độc tủy xương, khắc phục được nhược điểm của một số thuốc ức chế xanthine oxidase hóa dược. Đặc biệt, chức năng gan và thận được bảo tồn nguyên vẹn, tương hợp với quan sát mô bệnh học. Theo các nghiên cứu hiện đại, hợp chất flavonoid và polyphenol có trong các

thành phần bài thuốc như Dây gắm, Thiên niên kiện không chỉ giúp chống viêm mà còn bảo vệ tế bào trước các tác nhân oxy hóa [3, 4].

Dưới góc độ Y học cổ truyền, tính an toàn của bài thuốc xuất phát từ nguyên tắc phối ngũ "Phù chính khứ tà". Kết quả này phù hợp với hướng dẫn an toàn dược liệu của WHO [8] cũng như các quy trình thực nghiệm quốc tế về độc tính cấp và bán trường diễn [6, 7]. Với gánh nặng bệnh tật lớn từ gout hiện nay [1], việc bài thuốc đạt tiêu chuẩn Dược điển V [10] là tiền đề vững chắc cho các ứng dụng thực tiễn.

KẾT LUẬN

Sau 28 ngày thực nghiệm bài thuốc TPT ở các mức liều khảo sát, không ghi nhận độc tính lâm sàng, không làm biến đổi các chỉ số huyết học, sinh hóa hay tổn thương mô bệnh học gan, thận ($p > 0,05$). Kết quả này khẳng định độ an toàn của bài thuốc, tạo cơ sở khoa học vững chắc cho các nghiên cứu ứng dụng tiếp theo trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GBD. Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990 - 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2019; 396(10258):1204-1222.

2. Zhang Y et al. Natural xanthine oxidase inhibitors for gout therapy. *Frontiers in Pharmacology*. 2022; 13, 856331.

3. Zhang L, et al. Gnetum montanum Markgr. extracts and its main component resveratrol derivative inhibit xanthine oxidase and reduce serum uric acid in hyperuricemic mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 2019; 239:111910.

4. Chen Y, et al. Anti-inflammatory mechanisms of medicinal plants used for arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(3):2541

5. Bộ Y tế. Thông tư số 21/2018/TT-BYT: Quy định về việc đăng ký lưu hành thuốc cổ truyền, dược liệu, Hà Nội. 2018.

6. OECD. Test No. 407: Repeated dose 28-day oral toxicity study in rodents. OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4. 2008.

7. OECD. Test No. 420: Acute oral toxicity-fixed dose procedure. OECD Publishing. 2001.

8. World Health Organization. WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. Geneva. 2004.

9. Nguyễn Trọng Hiệp, Vũ Quân và CS. Đánh giá độc tính bán trường diễn của viên nang cứng điều trị xương khớp trên động vật thực nghiệm. *Tạp chí Y Dược học Quân sự*. 2022; 7:15-22.

10. Bộ Y tế. *Dược điển Việt Nam V*. Nhà xuất bản Y học. Hà Nội. 2018.