

Литература

1. Бабак, О. Я. Современная гепатология: достижения, проблемы и перспективы [Текст] / А. Я. Бабак // Современная гастроэнтерология. – 2013. – № 2. – С. 12–20.

5. Гудзенко, А. В. Вітчизняний ринок гепатотропних багатокomпонентних лікарських засобів рослинного походження [Текст] / А. В. Гудзенко // Навигатор Фармації. – 2013. – № 4 (16). – С. 48–51.

2. Звягинцева, Т. Д. Хронические заболевания печени: фокус на композиционные растительные гепатопротекторы-антиоксиданты [Текст] / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 4 (78). – С. 70–76.

3. Журавлёва, Л. В. Сравнительная характеристика гепатопротекторных средств: ключ к рациональному применению [Текст] / Л. В. Журавлёва, Е. М. Кривоносова // Современная гастроэнтерология. – 2013. – № 4 (72). – С. 93–101.

6. Щербинина, М. Б. Применение гепатопротекторов в современной медицине [Электронный ресурс] / М. Б. Щербинина // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 10 (284). – Режим доступа: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/9114

4. Ткач, С. М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины [Текст] / С. М. Ткач // Здоровье Украины. – 2009. – № 6. – С. 7–10.

7. Волкова, А. В. Маркетинговий аналіз ринку гепатотропних лікарських засобів [Текст] / А. В. Волкова, В. І. Федосов, В. С. Кисличенко // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2015. – № 24 (5). – С. 294–300.

8. Попович, В. П. Тенденції ринку гепатопротекторів в Україні [Текст] / В. П. Попович, Б. П. Громовик, П. В. Глуховський // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 1 (8). – С. 95–99.

9. Оковитый, С. В. Гепатотропные средства: современное состояние проблемы [Текст] / С. В. Оковитый, Д. С. Суханов, М. Г. Романцов // Терапевтический архив. – 2012. – № 2. – С. 62–68.

10. Громовик, Б. П. Фармацевтичний маркетинг: теоретичні та прикладні засади [Текст] / Б. П. Громовик, Г. Д. Гасюк, О. Р. Левицька. – Вінниця: Нова Книга, 2004. – 464 с.

References

1. Babak, O. Y. (2013). Modern Hepatology: achievements, problems and perspectives. *Modern Gastroenterology*, 2, 12–20.

5. Gudzenko, A. V. (2013). Multi hepatotropic domestic market herbal medicines. *Navigator pharmacy*, 4 (16), 48–51.

2. Zvyagintseva, T. D., Chernobay, A. I. (2014). Chronic liver disease: focus on composite plant hepatoprotective antioxidant. *Modern Gastroenterology*, 4 (78), 70–76.

3. Zhuravleva, L. V., Krivonosov, E. M. (2013). Comparative characteristics hepatoprotective funds – the key to sustainable use. *Modern Gastroenterology*, 4 (72), 93–101.

6. Scherbynyna, M. B. (2009). Hepatoprotectors application in modern medicine. *News of medicine and pharmacy*, 10 (284). Available at: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/9114

4. Tkach, S. M. (2009). Efficacy and safety of hepatic terms of evidence-based medicine. *Health of Ukraine*, 6, 7–10.

7. Volkova, A. V., Fedosov, V. Y., Kyslychenko, V. S. (2015). Market analysis for medical hepatotropic. *Collection of scientific papers staff NMAPE named P. L. Shupyk*, 24 (5), 294–300.

8. Popovich, V. P., Hromovyk, B. P., Glukhovskaya, P. V. (2012). Market trends hepatoprotectors in Ukraine. *Current Issues of pharmaceutical and medical science and practice*, 1 (8), 95–99.

9. Okovity, S. V., Sukhanov, D. S., Romantsov, M. G. (2012). Hepatotropic means: state of the art. *Therapeutic Archives*, 2, 62–68.

10. Hromovyk, B. P., Gasyuk, G. D., Levitsky, A. R. (2004). *Pharmaceutical marketing: theoretical and applied principles*. Vinnitsa: New Book, 464.

Дата надходження рукопису 15.09.2016

Геруш Олег Васильевич, кандидат фармацевтических наук, кафедра фармакоэкономики, Национальный фармацевтический университет, ул. Пушкинская, 53, г. Харьков, Украина, 61002

E-mail: feknfau@ukr.net

Ткачева Оксана Витальевна, доктор фармацевтических наук, доцент, кафедра фармакоэкономики, Национальный фармацевтический университет, ул. Пушкинская, 53, г. Харьков, Украина, 61002

E-mail: tkachevaov@gmail.com

Геруш Олег Васильевич, кандидат фармацевтичних наук, кафедра фармакоэкономики, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002

E-mail: feknfau@ukr.net

УДК 615.454.1:615.262

РЕОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГЕЛІВ НА ОСНОВІ ГІДРОКСИЕТИЛЦЕЛЮЛОЗИ

© **І. В. Улізко, В. В. Трохимчук, В. І. Чуєшов**

Мета. Вивчення структурно-механічних властивостей гелевих основ з гідроксиетилцелюлозою (ГЕЦ) для подальшої розробки гелю з протизапальною активністю.

Методи. Застосовувалися фармакотехнологічні, фізико-хімічні та структурно-механічні методи дослідження. Структурно-механічні властивості розробленого гелю визначали за допомогою ротаційного віскозиметру «Rheolab QC» (фірми «Anton Paar», Австрія) с коаксіальними циліндрами CC27/S-SN29766.

Результати. Визначена оптимальна концентрація гідроксиетилцелюлози – 2 %, яка забезпечує необхідні структурно-механічні властивості основи гелю. Встановлено, що основа гелю з гідроксиетилцелюлозою відноситься до ньютонівських типів течії з пластичними властивостями і має тиксотропні властивості. Розраховане значення механічної стабільності вивченої основи гелю – від 1,07 до 1,28, що дозволяє прогнозувати стабільність препарату при виробництві і зберіганні. Отримані дані використовуватимуться при розробці гелю з протизапальними властивостями.

Висновки. Експериментально обґрунтовано оптимальний склад гелевої основи з гідроксиметилцелюлозою для розробки гелю протизапальної дії

Ключові слова: гель, гідроксиметилцелюлоза, структурно-механічні властивості, реологія, механічна стабільність, в'язкість, напруга зсуву, швидкість зсуву, тиксотропні властивості

Aim. Study of structural and mechanical properties of gel bases with hydroxyethylcellulose (HEC) for further development of anti-inflammatory action gel.

Methods. Pharmaco-technological, physical-chemical and structural-mechanical methods of study have been used. Structural and mechanical properties of the developed gel have been studied using rotational viscometer «Rheolab QC» («Anton Paar», Austria) with coaxial cylinders CC27/S-SN29766.

Results. Optimum concentration of hydroxyethylcellulose has been determined as 2 %, that provides the required structural-mechanical properties of gel base. It has been determined that gel base with hydroxyethylcellulose belongs to Newtonian flow type with plastic properties and has thixotropic properties.

The calculated mechanical strength value of the studied gel base is from 1,07 to 1,28 that allows forecasting the drug's stability in production and storage. The obtained data will be used in development of anti-inflammatory action gel.

Conclusion. Optimum composition of gel base with hydroxyethylcellulose for development of anti-inflammatory action gel

Keywords: gel, hydroxymethyl cellulose, structural and mechanical properties, rheology, mechanical strength, viscosity, yield value, shear rate, thixotropic properties

1. Вступ

Лікарські засоби м'якої консистенції (мазі, гелі, пасти, креми) є складними системами, що містять основу і активні компоненти. Правильно підібрана основа забезпечує необхідну швидкість і повноту вивільнення лікарських субстанцій, надає необхідну форму, комфортність при застосуванні і стабільність при зберіганні препарату. Тому одним з найважливіших етапів при створенні м'яких лікарських засобів є вибір основи. У зв'язку з тим, що нами розробляється засіб для лікування запальних процесів шкірних покривів, необхідно враховувати ряд вимог: основа повинна забезпечити певне значення рН, легко і безболісно наноситися, рівномірно розподілятися, мати легку консистенцію тощо [1, 2].

Виходячи з вище наведених вимог, оптимальною є основа гелю. Попередніми дослідженнями нами була вибрана як гелеутворювач гідроксиетилцелюлоза (ГЕЦ) [3, 4]. Визначення структурної в'язкості, тиксотропності, механічній стабільності основи, особливо гелю, на початковому етапі дозволяє об'єктивно оцінити якість препарату, що розробляється [5–7].

2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок із важливими науковими чи практичними питаннями

На сучасному етапі розвитку медицини та фармації вченими запропоновано значну кількість методів, способів, препаратів для лікування запального процесу шкіри та слизових оболонок. Проте високий відсоток інфекційних ускладнень у пацієнтів, розвиток резистентності мікроорганізмів до існуючих препаратів, зниження загальної та місцевої імунної реакції організму вимагають подальшого вивчення, роз-

робки й удосконалення методів лікування вищенаведених захворювань.

3. Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор

У попередніх дослідженнях нами було досліджено ряд гелеутворювачів для розробки м'яких лікарських форм з протизапальною, антимікробною та репаративною активністю [8, 9]. Саме фізико-хімічні властивості всіх компонентів основи м'якої лікарської форми будуть впливати на швидкість всмоктування, фармакологічний ефект, реологічні та біофармацевтичні властивості запропонованого засобу [10, 11].

4. Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, якій присвячена стаття

На сьогодні фармацевтичний ринок пропонує достатньо широкий асортимент м'яких лікарських засобів вітчизняного та закордонного виробництва, в тому числі і гелів, для застосування у дерматологічній практиці. Проте, майже відсутні гелі, що виготовлені на основі похідних целюлози, в тому числі і гідроксиетилцелюлози. Тому, розробка лікарського засобу у формі гелю протизапальної дії на вищезазначеному гелеутворювачі є достатньо актуальним напрямком сучасної фармації та медицини.

5. Формулювання цілей (завдання) статті

У зв'язку з вищевикладеним, нами були проведені дослідження з обґрунтування та вибору основи м'якої лікарської форми для застосування в дерматології, а також вивчення структурно-механічних властивостей гелевих основ з гідроксиетилцелюло-

зою (ГЕЦ) для подальшої розробки гелю з протизапальною активністю.

6. Виклад основного матеріалу дослідження (методів та об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів

В якості об'єктів дослідження були обрані гелеві основи з різною концентрацією ГЕЦ.

Гелі готували за наступною технологією: певну кількість ГЕЦ заливали не повним об'ємом води очищеної (близько 15–20 %) і залишали на 2 год для набухання (періодично перемішували), потім добавляли воду, що залишилась, і нагрівали до 80–90 °С до повного розчинення ГЕЦ при повільному перемішуванні. Приготування водних розчинів камедей проводили з використанням диспергаторів «POLYTRON® PT 2500 E» та «POLYTRON® PT 3100 D» (фірми «KINEMATICA AG», Швейцарія) при низьких швидкостях гомогенізації. В результаті одержували прозорі, без запаху та кольору гелі з рН 5,0–5,8.

Реологічні властивості зразків визначали за допомогою ротаційного віскозиметру «Rheolab QC» (фірми «Anton Paar», Австрія) з коаксіальними циліндрами CC27/S-SN29766.

Наважку зразка біля 17,0 (±0,5) г поміщали в емність зовнішнього циліндра, встановлювали необхідну температуру та термостатували 20 хв. За допомогою програмного забезпечення встановлювали умови досліді: (градієнт швидкості зсуву (від 0,1 до 350 с⁻¹), кількість точок досліді на кривій течії зразка (35) та тривалість виміру в кожній точці (1 сек).

Для дослідження фізико-хімічних та реологічних властивостей виготовлені гелі з ГЕЦ з різною концентрацією гелеутворювача (рис. 1).

Як видно з рис. 1, структурна в'язкість дослідних зразків різко підвищується зі збільшенням концентрації ГЕЦ в дослідженому інтервалі концентрацій (від 1,5 до 3 %).

Зразки з концентрацією до 0,5 % були занадто рідкими, а з концентрацією вище 3 % – досить щільними, з частками нерозчинної ГЕЦ, що в подальшому може привести до труднощів при розробці препарату.

Оптимальна гелева основа повинна легко наноситься на пошкоджену поверхню шкіри, мати достатню плинність, сприяти вивільненню діючих речо-

вин, тому для подальших досліджень нами був вибраний гель з концентрацією ГЕЦ в кількості 2 %, який відповідав даним вимогам.

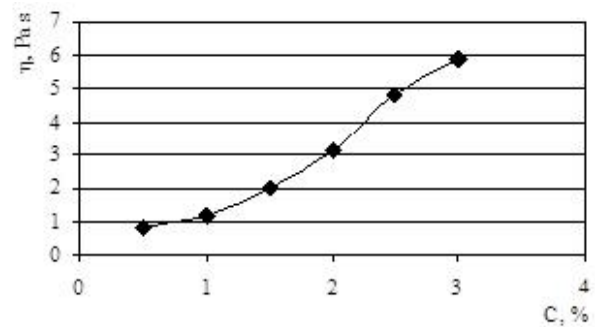


Рис. 1. Залежність структурно в'язкості гелів від концентрації ГЕЦ

З метою вивчення міцності структури гелю з ГЕЦ та визначення типу течії і наявності тиксотропних властивостей, нами були зняті повні реограми плинину досліджуваних основ, що характеризують залежність напруги зсуву (τ) від градієнта швидкості (γ) (рис. 2, реограма 1). Дані реограми одержували методом неперервного руйнування структури, як функції напруги зсуву.

Дана залежність характерна для систем з пластичним типом течії і характеризує досліджувану гелеву основу як структуровану дисперсну систему. Отже, застосування в якості гелеутворювача ГЕЦ при розробці препаратів дерматологічного призначення забезпечить більш легке та рівномірне нанесення лікарського засобу на пошкоджену поверхню шкіри.

Однією з характеристик міцності структури є механічна стабільність (МС), яка показує ступінь руйнування структури системи в процесі необоротної деформації. Значення МС дослідженого зразка було в межах від 1,17 до 1,28 (оптимальне значення МС – 1), що свідчить про можливість витримувати певні механічні впливи, наприклад, процес гомогенізації, а також дозволяє прогнозувати стабільність препарату при зберіганні.

В табл. 1 наведені структурні показники 2 % гелю ГЕЦ.

Таблиця 1

Значення структурних показників гелі при 20 °С

Об'єкт	Показники						
	Межа плинності, Па	Площа петлі гістерезису, Па/с	Реограма	K _{d1}	K _{d2}	МС при K _{d1}	МС при K _{d2}
Гель ГЕЦ 2 %	24,168	5306,69	Висхідна	36,48	40,07	1,17	1,28
			Низхідна	35,33	32,61	1,26	1,23

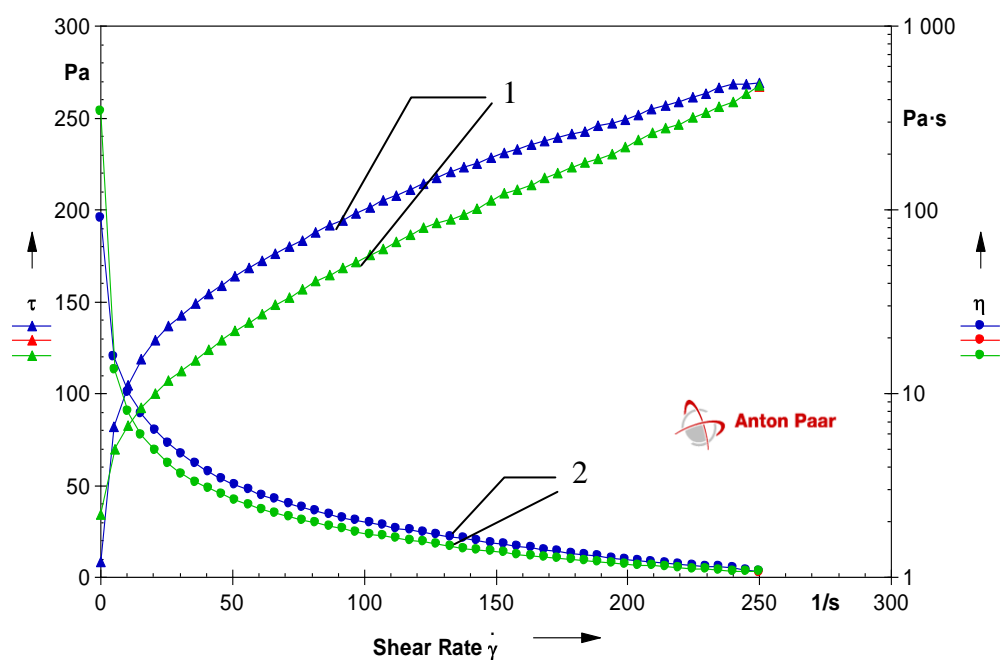


Рис. 2. Реограма зразку гелю з 2 % ГЕЦ

Як видно з рис. 2, гель ГЕЦ відноситься до неньютонівських типів течії і володіє пластичними властивостями. Під впливом високих напруг зсуву структура гелю руйнується, а при знятті напруги зсуву структурна в'язкість гелю відновлюється. «Висхідна» крива петлі гістерезису вказує на зниження структурної в'язкості за рахунок руйнування структури гелю, а «низхідна» крива відображає певну рівновагу системи, в якому знаходиться досліджувана система після руйнування. Наявність петлі гістерезису (площа 5306,69 Па/с) показує, що гель з ГЕЦ має певні тиксотропні властивості.

При дослідженні залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву (рис. 2, реограма 2) видно, що структурна в'язкість досліджуваної гелевої основи поступово зменшувалась зі збільшенням градієнту швидкості зсуву.

7. Висновки

Визначена концентрація гідроксиетилцелюлози – 2 %, яка забезпечує необхідні структурно-механічні властивості гелевої основи.

Встановлено, що гелева основа з ГЕЦ відноситься до неньютонівських типів течії з пластичними властивостями та має тиксотропність.

Розраховане значення МС гелевої основи – від 1,17 до 1,28, що дозволяє прогнозувати стабільність препарату при виробництві та зберіганні. Одержані дані будуть використані при розробці гелю з проти-запальними властивостями.

Література

1. Грубник, И. М. Функциональные свойства водно-спиртовых комбинированных гелей [Текст] / И. М. Грубник, Е. В. Гладух // Вестник КазНМУ. – 2013. – № 5 (3). – С. 89–90.

2. Grubnik, I. pH influence on the rheological properties of natural gums gels [Text] / I. Grubnik, I. Gladukh, A. Serbin // Yale Journal of Science and Education. – 2015. – Issue 1 (16). – P. 504–510.

3. Грубник, И. М. Сравнительная характеристика гидроколлоидов [Текст] / И. М. Грубник, Е. В. Гладух // Проблемы военной охраны здоровья. – 2011. – Вып. 30. – С. 280–283.

4. Ofner, C. M. Gels and jellies. Vol. 2. [Text] / C. M. Ofner, C. M. Klech-Gelotte; J. Swarbrick, J. C. Boylan (Eds.) // Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. – 2nd ed. – New York; Basel: Marcel Dekker, 2002. – P. 1327–1344.

5. Хойерова, Я. Применение простых реологических исследований для сравнения текучести косметических загустителей [Текст] / Я. Хойерова, П. Стерн // SÖFW. – 2001. – № 2. – С. 45–50.

6. Gladukh, Ie. V. Rheological studies of water-ethanol solutions of gel-formers [Text] / Ie. V. Gladukh, I. M. Grubnik, G. P. Kukhtenko, S. V. Stepanenko // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2015. – Issue 7 (4). – P. 729–734.

7. Gulmurodov, I. S. The study of rheological properties of the fatty ointment base for topical treatment of colds [Text] / I. S. Gulmurodov, I. V. Gladukh // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2015. – Vol. 7, Issue 10. – P. 788–796.

8. Grubnik, I. Study of the rheological properties of natural gums [Text] / I. Grubnik, I. Gladukh // Massachusetts Review of Science and Technologies. – 2015. – Issue 2 (12). – P. 11–16.

9. Гладух, Є. В. Розробка та дослідження гелю з екстрактом лопуха для застосування в дерматології [Текст] / Є. В. Гладух, Сегі Анан Марсель, Н. О. Ніколайчук, В. В. Шматенко // ScienceRise. – 2016. – Т. 2, № 4 (19). – С. 23–27. doi: 10.15587/2313-8416.2016.61442

10. Анісімов, В. Ю. Обґрунтування вибору гелеутворювача до складу гелю карієспрофілактичної дії [Текст] / В. Ю. Анісімов, В. О. Гельмбольдт, Н. П. Половко // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2015. – № 24 (1). – С. 458–461.

11. Бавикіна, М. Л. Дослідження з розробки складу комбінованого вагінального гелю з екстрактом суплідь хмелю [Текст] / М. Л. Бавикіна, Л. І. Вишневська, В. А. Мегалінський, Н. М. Косяченко // Запорізький медичний журнал. – 2015. – № 3. – С. 34–37.

References

1. Grubnik, I. M., Gladukh, E. V. (2013). Funkcional'nye svoystva vodno-spirovoyh kombinirovannyh gelej. Vestnik KazNMU, 5 (3), 89–90.

2. Grubnik, I., Gladukh, I., Serbin, A. (2015). pH influence on the rheological properties of natural gums gels. *Yale Journal of Science and Education*, 1 (16), 504–510.
3. Grubnik, I. M., Gladuh, E. V. (2011). Sravnitel'naja harakteristika gidrokolloidov. *Problemy voennoj ohrany zdorov'ja*, 30, 280–283.
4. Ofner, C. M., Klech-Gelotte, C. M.; Swarbrick, J., Boylan, J. C. (Eds.) (2002). Gels and jellies. Vol. 2. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York; Basel: Marcel Dekker, 1327–1344.
5. Hojerova, Ja., Stern, P. (2001). Primenenie prostyh reologicheskikh issledovanij dlja sravnenija tekuchesti kosmeticheskikh zagustitelej. *SÖFW*, 2, 45–50.
6. Gladukh, Ie. V., Grubnik, I. M., Kukhtenko, G. P., Stepanenko, S. V. (2015). Rheological studies of water-ethanol solutions of gel-formers. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7 (4), 729–734.
7. Gulmurodov, I. S., Gladukh, I. V. (2015). The study of rheological properties of the fatty ointment base for topical treatment of colds. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7 (10), 788–796.
8. Grubnik, I., Gladukh, I. (2015). Study of the rheological properties of natural gums. *Massachusetts Review of Science and Technologies*, 2 (12), 11–16.
9. Gladuh, Je. V., Marsel', Segi Anan, Nikolajchuk, N. O., Shmatenko, V. V. (2016). Development and study of the gel with burdock extract for dermatological application. *ScienceRise*, 2/4 (19), 23–27. doi: 10.15587/2313-8416.2016.61442
10. Anisimov, V. Ju., Gel'mbol'dt, V. O., Polovko, N. P. (2015). Obgruntuvannja vyboru geleutvorjuvacha do skladu gelju kariesprofilaktychnoi' dii'. *Zb. nauk. prac' spivrobot. NMAPO im. P. L. Shupyka*, 24 (1), 458–461.
11. Bavykina, M. L., Vyshnevs'ka, L. I., Megalins'kyj, V. A., Kosjachenko, N. M. (2015). Doslidzhennja z rozrobky skladu kombinovanogo vaginal'nogo gelju z ekstraktom suplid' hmelju. *Zaporiz'kyj medychnyj zhurnal*, 3, 34–37.

Дата надходження рукопису 20.09.2016

Улізко Ігор Віталійович, асистент, кафедра фармацевтичної хімії та технології лікарських засобів, Одеський національний медичний університет, пров. Валіховський, 2, м. Одеса, Україна, 65082
E-mail: igrana@mail.ru

Трохимчук Віктор Васильович, доктор фармацевтичних наук, професор, кафедра організації і економіки фармації, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112
E-mail: nmapo_oef@ukr.net

Чушов Владислав Іванович, доктор фармацевтичних наук, професор, кафедра промислової фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: prom_farm@i.ua

УДК:615.011.4:615.014.23

ОБҐРУНТУВАННЯ СПОСОБУ ВВЕДЕННЯ СУХОГО ЕКСТРАКТУ КУРАЮ ПАГОРБКОВОГО В ОРАЛЬНУ СУСПЕНЗІЮ «КО-ТРИМОКСАЗОЛ»

© А. В. Глущенко, В. А. Георгіянц, І. В. Ковалевська, О. А. Рубан

Мета. Обґрунтування способу введення сухого екстракту кураю пагорбкового до складу оральної суспензії «ко-тримоксазол» для уникнення негативного впливу препарату на гепатобіліарну систему. З урахуванням вивчених фізико-хімічних показників фітокомпонента планується розробка технології виробництва нового комбінованого препарату.

Методи. В якості досліджуваного зразка використовували сухий екстракт, виготовлений з надземної частини кураю пагорбкового (*Salsola collina*) родини Мареві (*Chenopodiaceae*). Вивчення форми і розміру часток субстанції проводили за допомогою монокулярного 4-х об'єктивного мікроскопу з поворотним на 360 град монокуляром і фокусною відстанню 160 мм Kopis Academu (Італія), обладнаним камерою ScoreTek DCM. Обробка зображень проводилась за допомогою програми ScorePhoto.

Результати. В ході проведеного експерименту вивчена форма і розмір часток сухого екстракту кураю пагорбкового, досліджена його розчинність в залежності від обраних розчинників і умов проведення експерименту. З урахуванням вивчених фізико-хімічних констант розроблена технологічна схема виробництва нового комбінованого препарату.

Висновки. Спираючись на проведені дослідження фізико-хімічних властивостей сухого екстракту кураю розроблена технологія виробництва нового комбінованого препарату. Встановлено, що раціональним шляхом введення сухого екстракту в оральну суспензію є його попереднє суспендування у воді очищеній при температурі 60 °С з послідовним додаванням регулятора в'язкості

Ключові слова: кураї пагорбковий, сухий екстракт, ко-тримоксазол, фізико-хімічні параметри, фітокомпонент, гепатобіліарна система