

Научная статья
УДК 544.344.015.3
DOI 10.18101/2306-2363-2025-3-19-26

**Компьютерная модель Т-х₁-х₂ фазовой диаграммы
«Paracetamol-Caffeine-Aspirin»**

© **Парфенова Мария Дмитриевна**

инженер,
Институт физического материаловедения СО РАН
Россия, 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6
krygentul@gmail.com

© **Луцык Василий Иванович**

доктор химических наук, профессор, заведующий сектором компьютерного конструирования материалов,
Институт физического материаловедения СО РАН
Россия, 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6
vluts@ipms.bsnet.ru

© **Воробьева Вера Павловна**

доктор физико-математических наук, доцент, ведущий научный сотрудник,
Институт физического материаловедения СО РАН
Россия, 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6
vvorobjeva@mail.ru

© **Цыремпилов Булат Ганжурович**

студент,
Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова
Россия, 670000, г. Улан-Удэ, Ул. Смолина, 24а
bulat2006@mail.ru

Аннотация. Исследовано влияние типа полиморфного превращения кофеина (катактетическое или перитектическое) на топологию прототипов фазовой диаграммы тройной системы парацетамол — кофеин — аспирин (ПАР-АСП-КОФ). Учитывая сложность экспериментального изучения таких диаграмм из-за узкого температурного интервала существования низкотемпературной полиморфной модификации кофеина в системе с парацетамолом (~1°C), методом компьютерного моделирования (программа «Конструктор PD») построены прототипы фазовых диаграмм для трех сценариев: катактетические реакции в обеих бинарных системах (ПАР-КОФ и КОФ-АСП), перитектические реакции и их комбинации (катактетика в ПАР-КОФ + перитектика в КОФ-АСП). Особое внимание уделено выявленной в смешанном сценарии двухфазной поверхности, соответствующей смене типа реакции в трехфазной области. Показано, что разработка цифровых двойников путем компьютерного прототипирования является эффективным инструментом для интерпретации экспериментальных данных термического анализа и построения «дорожной карты» для исследований сложных фармацевтических систем с полиморфизмом.

Ключевые слова: фазовая диаграмма, прототип, тройная система, аспирин, кофеин, парацетамол, полиморфизм, катактетическая реакция, перитектическая реакция, компьютерное моделирование, цифровой двойник.

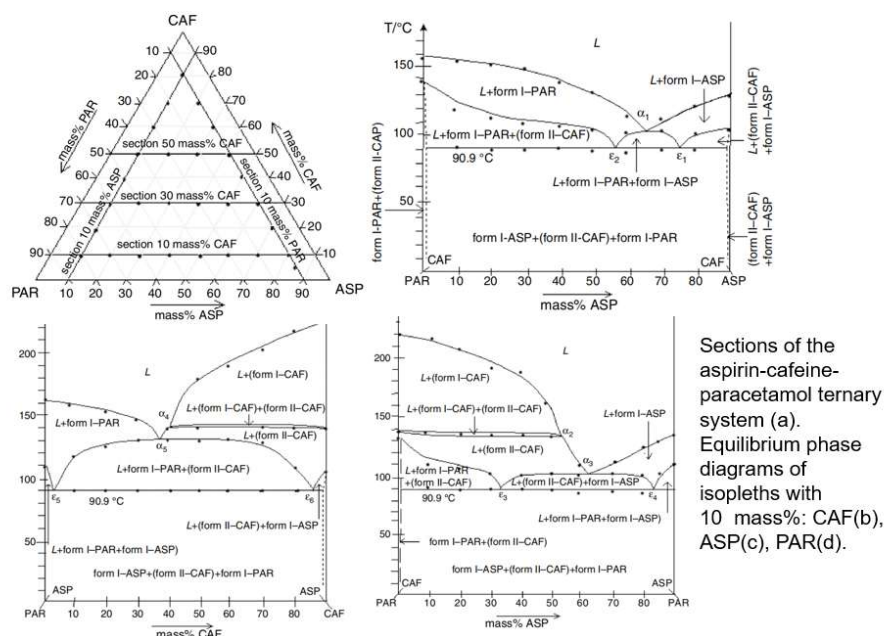


Рис. 2. Политермические разрезы тройной системы парацетамол-кофеин-аспирин с фиксированным содержанием одного из компонентов (10 масс.%), построенные по данным термического анализа [1]. Точками ε_1 – ε_6 обозначены проекции тройной эвтектической точки E, выявленные на разрезах по методу Малиновского [2; 3]

Учет возможных сценариев полиморфных превращений кофеина критически важен для корректного понимания топологии диаграммы и интерпретации данных термического анализа, таких как политермические разрезы (рис. 2) и положение тройной эвтектики с ее доверительной областью (рис. 3).

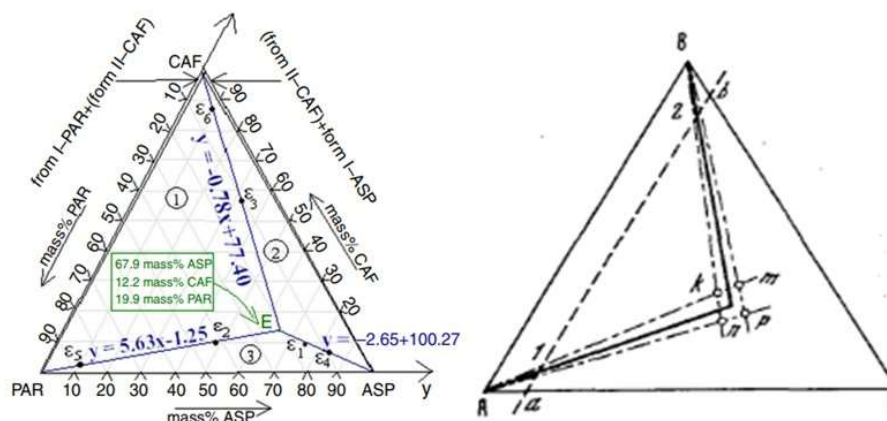


Рис. 3. Определение координат тройной эвтектики E системы парацетамол-кофеин-аспирин методом решения системы трех линейных уравнений [1], построенных для трех пар точек — $\varepsilon_2\varepsilon_5$, $\varepsilon_3\varepsilon_6$, $\varepsilon_1\varepsilon_4$ — (слева); доверительные интервалы для концентрационных координат тройной эвтектики, рассчитанные с учетом погрешностей термического анализа (область kmnp) (справа) [3]

Основная часть

Основным инструментом исследования выступила программа «Конструктор PD» [4], предназначенная для построения и визуализации 3D-моделей фазовых диаграмм. На основе данных бинарных подсистем (АСП-КОФ, КОФ-ПАР, АСП-ПАР), проекций х₁-х₂ поверхностей ликвидуса и предварительных схем фазовых превращений формировалась детализированная схема моно- и невариантных состояний. Эта схема, модифицированная и расширенная по сравнению со схемой фазовых реакций Шейла [5–6], для каждой трехфазной реакции дополнительно указывает на траектории эволюции состава всех участвующих фаз. Это позволяет однозначно определить количество и тип фазовых поверхностей и описать диаграмму через ключевые точки, моновариантные линии и контуры изотермических сечений (невариантные равновесия) (рис. 4).

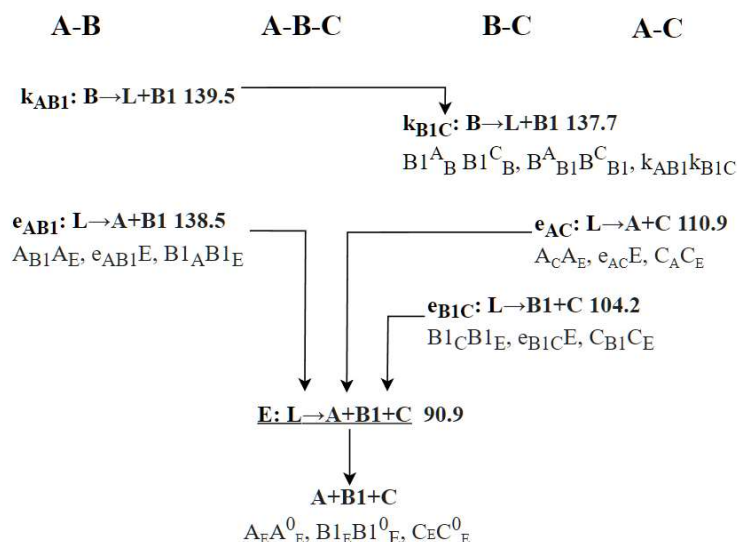


Рис. 4. Схема моно- и невариантных состояний диаграммы с кататектическими реакциями бинарных систем ПАР-КОФ (А-В) и АСП-КОФ (В-С)

Технология построения пространственных компьютерных моделей изобарных фазовых диаграмм тройных систем описана еще в 2010 г. [7]. На рис. 5 изображен прототип фазовой диаграммы тройной системы ПАР-КОФ-АСП, где компонент А — парацетамол, компонент В — кофеин, компонент С — аспирин. Как видно, на данном прототипе полиморфизм кофеина наблюдается у двух бинарных систем А-В и В-С с реакцией кататектического типа, что схематично изображено на схеме моно- и невариантных состояний (рис. 4).

Этот сценарий соответствует классическому представлению полиморфизма через кататектику. На прототипе был искусственно растянут по оси температуры интервал образования кататектической реакции, что позволяет четко визуализировать область.

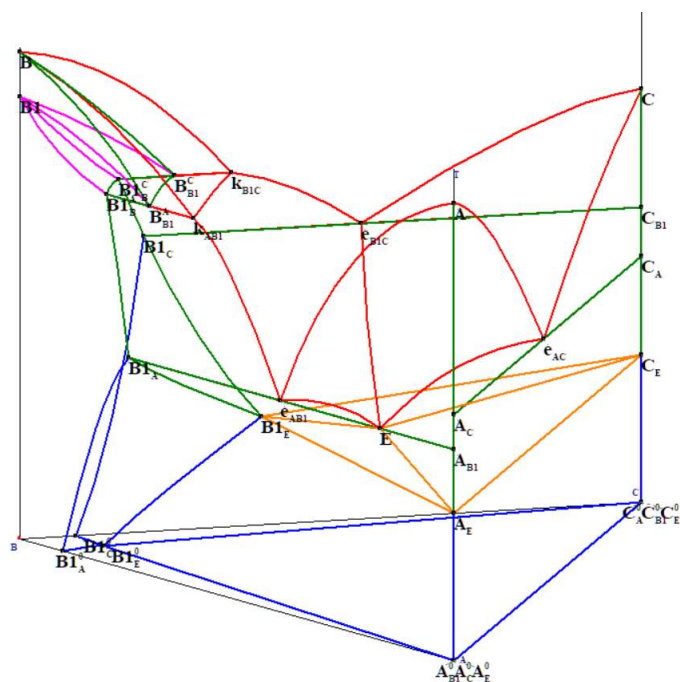


Рис. 5. Прототип T - x_1 - x_2 диаграммы системы ПАР-КОФ-АСП (А-В-С) с кататектическими реакциями полиморфного превращения кофеина в бинарных системах А-В и В-С, построенный с использованием программы "Конструктор РД"

Прототип диаграммы (рис. 6) демонстрирует иную топологию с реакциями перитектического типа у бинарных систем ПАР-КОФ (А-В) и КОФ-АСП (В-С).

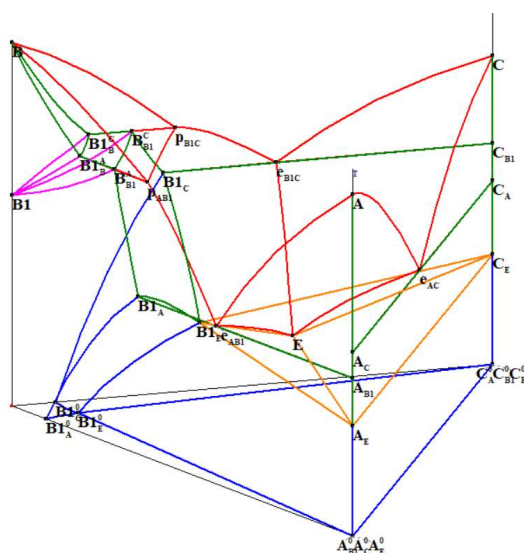


Рис. 6. T - x_1 - x_2 диаграмма прототипа фармацевтической системы ПАР-КОФ-АСП (А-В-С) перитектическими реакциями бинарных систем А-В и В-С

Третий сценарий со смешанным типом реакции полиморфного превращения кофеина вызывает наибольший интерес. В нем рассматривается вариант, при котором в одной бинарной системе ПАР-КОФ (А-В) протекает реакция кататектического типа, при этом в бинарной системе КОФ-АСПИ (В-С) реакция перитектического типа.

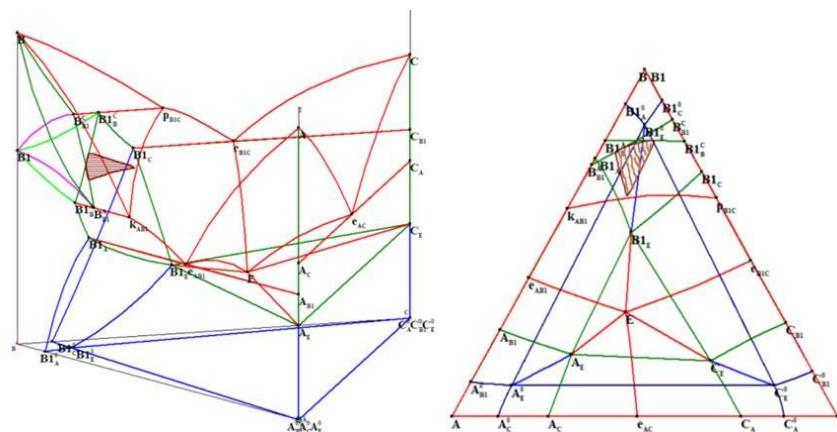


Рис. 7. Т-х₁-х₂ диаграмма прототипа фармацевтической системы ПАР-КОФ-АСПИ (слева), х₁-х₂ проекция диаграммы (справа). В бинарной системе А-В проходит реакция кататектического типа, в системе В-С — перитектического типа

Компьютерная программа Конструктор РД, с помощью которой были построены прототипы фармацевтической диаграммы ПАР-КОФ-АСПИ, позволяет визуализировать ключевую особенность — наличие специфической двухфазной поверхности, на которой происходит смена типа трехфазной реакции [8] (заштрихована на рис. 7). В этой области происходит термодинамически обусловленный переход от кататектического поведения (доминирующего вблизи края А-В) к перитектическому (доминирующему вблизи края В-С). Схема моно- и невариантных состояний (рис. 8) содержит элементы, характерные для обоих типов реакций, соединенные через эту трехфазную область.

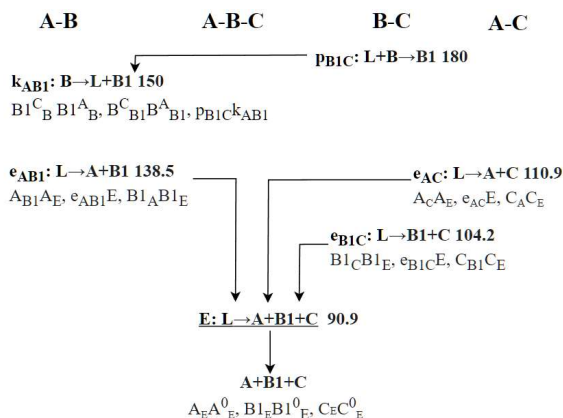


Рис. 8. Схема моно- и невариантных состояний диаграммы системы ПАР-КОФ-АСПИ со сменой типа реакции: перитектическая $L+B \rightarrow B1$ и кататектическая $B \rightarrow L+B1$

Заключение

Проведенное компьютерное моделирование с использованием программы "Конструктор PD" позволило детально исследовать влияние типа полиморфного превращения кофеина на топологию фазовой диаграммы тройной фармацевтической системы парацетамол-кофеин-аспирин (А-В-С). Были построены и проанализированы прототипы фазовых диаграмм для трех сценариев: с кататектическими реакциями в обеих бинарных системах (А-В и В-С), с перитектическими реакциями в обеих системах и, что наиболее важно, со смешанным типом (кататектика в А-В, перитектика в В-С). Впервые для системы ПАР-КОФ-АСП выявлена специфическая двухфазная поверхность смены типа трехфазной реакции, возникающая в смешанном сценарии. Эта поверхность является ключевым термодинамическим элементом, обеспечивающим "согласование" разных типов полиморфного превращения кофеина на бинарном ограничении трехфазной области.

Разработка цифровых двойников путем компьютерного прототипирования фазовых диаграмм с учетом различных сценариев полиморфных превращений доказала свою эффективность как мощный инструмент для интерпретации сложных экспериментальных данных (особенно в труднодоступных областях) и построения "дорожной карты" для дальнейших направленных экспериментальных исследований системы ПАР-КОФ-АСП и аналогичных фармацевтических систем с полиморфизмом.

Литература

1. Dichi E., Sghaier M., Guiblin N. Pharmaceutical phase diagram: aspirin caffeine paracetamol. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2023; 148: 6107–6118. doi:10.1007/s10973-023-12081-9.
2. Малиновский М. А. К методике исследования простых тройных систем с одной простой эвтектикой // Сборник научных трудов Ленинградского политехнического института им. М. И. Калинина. 1957. № 188. С. 90–92. Текст: непосредственный.
3. Луцык В. И. Анализ поверхности ликвидуса тройных систем. Москва: Наука, 1987. 150 с. Текст: непосредственный.
4. Lutsyk V. I., Zelenaya A. E., Zyryanov A. M. Multicomponent Systems Simulation by the Software of "Diagrams Designer". *Journal Materials, Methods & Technologies. International Scientific Publications*. 2008; 2(1): 176–184.
5. Connell R. G. A Tutorial on Flow Diagrams: A Tool for Developing the Structure of Multicomponent Phase Diagrams. *Journal of Phase Equilibria & Diffusion*. 1994; 15(1): 6–19.
6. Lukas H. L., Henig E.-T., Petzow G. 50 Years Reaction Scheme after Erich Scheil. *Zeitschrift für Metallkunde*. 1986; 76(6): 360–367.
7. Lutsyk V. I., Vorob'eva V. P. Computer models of eutectic type T-x-y diagrams with allotropy. Two inner liquidus fields of two low-temperature modifications of the same component. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2010; 101(1): 25–31.
8. Воробьева В. П. Фазовые диаграммы состояния трех- и четырехкомпонентных систем: от топологии к компьютерным моделям: диссертация на соискание ученой степени доктора физико-математических наук. Тюмень, 2012. С. 225–244. Текст: непосредственный.

Статья поступила в редакцию 07.10.2025; одобрена после рецензирования 10.11.2025; принята к публикации 17.11.2025.

Computer Model of the T- x_1 - x_2 Phase Diagram
of the Paracetamol-Caffeine-Aspirin System

Mariya D. Parfenova

Engineer

Institute of Physical Material Science SB RAS

6 Sakhyanovoy St., 670047 Ulan-Ude, Russia

krygentul@gmail.com

Vasilii I. Lutsyk

Dr. Sci. (Chemistry), Prof., Head of Computer Designing Material Section

Institute of Physical Material Science SB RAS

6 Sakhyanovoy St., 670047 Ulan-Ude, Russia

vluts@ipms.bscnet.ru

Vera P. Vorob'eva

Dr. Sci. (Physics and Mathematics), A/Prof., Lead Researcher

Institute of Physical Material Science SB RAS

6 Sakhyanovoy St., 670047 Ulan-Ude, Russia

vvorobjeva@mail.ru

Bulat G. Tsyrempilov

Student

Dorzhi Banzarov Buryat State University

24a Smolina St., 670000 Ulan-Ude, Russia

bulat2006@mail.ru

Abstract. The influence of the type of polymorphic transformation of caffeine (catatectic or peritectic) on the topology of phase diagram prototypes for the ternary paracetamol-caffeine-aspirin (PAR-ASP-CAF) system was investigated. Given the complexity of the experimental study of such diagrams due to the narrow temperature range of existence of the low-temperature polymorphic modification of caffeine in a system with paracetamol (approximately 1°C), phase diagram prototypes were constructed by computer modeling (using the “PD Constructor” software) for three scenarios: catatectic reactions in both binary systems (PAR-CAF and CAF-ASP), peritectic reactions, and their combinations (catatectic in PAR-CAF + peritectic in CAF-ASP). Special attention was paid to the two-phase surface identified in the mixed scenario, corresponding to a change in the reaction type within the three-phase region. It is shown that the development of digital twins through computer prototyping is an effective tool for interpreting experimental thermal analysis data and for creating a “roadmap” for the study of complex pharmaceutical systems exhibiting polymorphism.

Keywords: phase diagram, prototype, ternary system, aspirin, caffeine, paracetamol, polymorphism, catatectic reaction, peritectic reaction, computer modeling, digital twin.

Acknowledgments

The study was carried out in accordance with the state assignment of FSBIS IPMS SB RAS, project No. 0270-2024-0013.

For citation

Parfenova M. D., Lutsyk V. I., Vorobeva V. P., Tsyrempilov B. G. Computer Model of the T- x_1 - x_2 Phase Diagram of the Paracetamol-Caffeine-Aspirin System. *Bulletin of Buryat State University. Chemistry. Physics.* 2025; 3: 19–26 (in Russ.).

The article was submitted 07.10.2025; approved after reviewing 10.11.2025; accepted for publication 17.11.2025.