



晶型药物研发 理论与应用

Theory and Practice
of Polymorphic
Drug Development

张建军 钱帅 高缘 主编

非外借

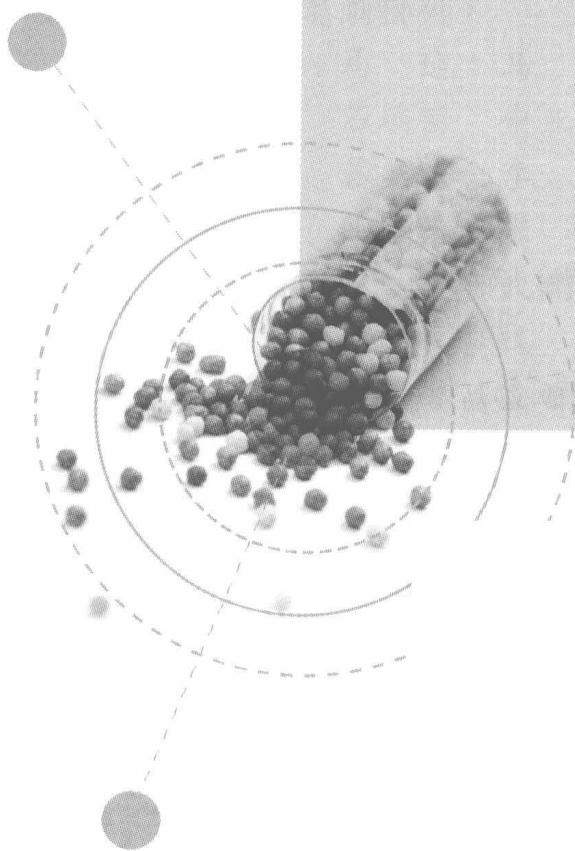


化学工业出版社

晶型药物研发 理论与应用

Theory and Practice
of Polymorphic
Drug Development

张建军 钱 帅 高 缘 主编



化学工业出版社

药物晶型关系到药品的质量及临床疗效。本书共分十章，内容主要有晶体热力学与动力学基础，晶体生长与晶体结构，药物多晶型、水合物、无定形，以及近几年的研究热点药物共晶与共无定形，并结合实例介绍了制剂处方工艺对药物晶型转变的影响、多晶型药物仿制药的研发、晶型的检测技术与质量控制等内容。

全书以新颖、实用、深入、系统为宗旨，内容主要取材于国内外期刊论文、国外专著及国家市场监督管理总局药品审评中心（CDE）的政策指南，并结合编者在教学、科研中二十余年的经验及 CDE 相关专家的建议编写而成。本书适用于制药相关专业师生、医药公司药品研发与生产人员、晶型专利申报人员等读者。

图书在版编目（CIP）数据

晶型药物研发理论与应用/张建军，钱帅，高缘主编. —北京：化学工业出版社，2019.1
ISBN 978-7-122-33434-3

I. ①晶… II. ①张…②钱…③高… III. ①晶体-药物-研制 IV. ①TQ46

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2018）第 287279 号

责任编辑：张 蕾 陈燕杰
责任校对：王 静

装帧设计：史利平

出版发行：化学工业出版社（北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011）

印 刷：三河市航远印刷有限公司

装 订：三河市宇新装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张 22 字数 536 千字 2019 年 7 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询：010-64518888

售后服务：010-64518899

网 址：<http://www.cip.com.cn>

凡购买本书，如有缺损质量问题，本社销售中心负责调换。

定 价：198.00 元

版权所有 违者必究

编写人员名单

- 主 编** 张建军 (中国药科大学)
钱 帅 (中国药科大学)
高 缘 (中国药科大学)
- 副主编** 衡伟利 (中国药科大学)
魏元锋 (中国药科大学)
马 坤 (国家市场监督管理总局药品审评中心)
马 磊 (国家市场监督管理总局药品审评中心)
- 编 者** (按姓氏笔画排列)
- | | | | |
|-----|-----|-----|-----|
| 马 坤 | 马 迪 | 马 磊 | 王宁宁 |
| 王晓洁 | 石瑶丽 | 申亚静 | 丛 逢 |
| 仲昭毅 | 苏美玲 | 李 真 | 李 馨 |
| 杨思彤 | 邱培桑 | 张 芳 | 张 柳 |
| 张 莉 | 张建军 | 武晓杰 | 周生研 |
| 庞遵霆 | 姜 涛 | 钱 帅 | 徐晓红 |
| 高 宇 | 高 缘 | 凌运妮 | 崔 丹 |
| 程 豪 | 衡伟利 | 魏元锋 | |



序

在药物研发中，同一药物会因固化工艺的不同获得不同的固体形态，如多晶型药物、无定形药物及溶剂化物/水合物。在这些固体形态中，由于药物分子排列方式不同，其理化性质有可能存在较大差异，如溶解度、溶出度、稳定性、粉体学性质等，从而影响制剂工艺和药品质量，以及药物的临床疗效和安全性。

从 20 世纪 80 年代起，药物晶型已成为国际药学领域的研究热点，晶型研究贯穿药品研发始末，如原料药的处理、制剂的处方工艺、产品的稳定性等均存在晶型问题。就新药研发而言，对候选药物晶型研究得越透彻，在后期开发中可将因晶型问题导致的失败风险降得越低；同时，通过专利保护药物可能存在的晶型，可延长基础专利的保护期，并对仿制药企业形成专利“防火墙”。对仿制药研发而言，通过研发不同的药物晶型并请求专利保护，能够绕开原研企业的专利壁垒，形成自己的知识产权，在激烈的市场竞争中博取一席之地。

本书对药物晶体学进行了全面系统的介绍，包括晶体成核热力学与动力学基础、晶体生长与晶体结构、药物多晶型、药物水合物、药物无定形、药物共晶、药物共无定形、制剂处方工艺对药物晶型转变的影响、多晶型药物仿制药的研发、药物晶型的检测技术与质量控制等，既包含药物晶体学的研究理论，又包含晶型药物产品开发过程中的实际应用。本书叙述详尽，理论分析深入浅出，实例典型丰富，是药物晶体学领域一部内容新颖、系统全面、实用性强的学术著作。相信本书的出版，必将满足读者对晶型药物在科研、生产、教学、知识产权等多方面的需求。

孙常全

Changquan S

前言

FOREWORD

药物分子在三维空间中排列堆积形成固态药物，其排列与堆积方式的不同构成了物质的不同形态（晶体、无定形），这是药物晶体学的分子基础。药物晶体学的研究涉及多个学科领域，如物理学、化学、药学、材料学等。同一药物在结晶过程中受结晶条件等的影响，通常会导致其内部分子排列结构的不同，构成了药物结晶的多样性（多晶型）。多晶型药物往往具有不同的物理化学性质（如溶解度、溶出度、机械性能等），直接影响原料药的加工与制剂的生产，以及制剂产品的溶出度、生物利用度及稳定性等，进而影响药品的质量及临床疗效。

直到 20 世纪 60 年代，药物晶型的研究在国际上才开始引起重视，随着科学技术的发展，人类对药物及其固体物质状态的认识不断深入，从 20 世纪 80 年代起，药物晶型已成为继手性药物后的又一个国际药学领域的研究热点。发达国家和全球先进的制药企业对药物晶型的研究投入很大，不仅有先进的技术运用于晶型的制备、筛选、检测、评价，形成了完整的技术链，而且制定了较为完备的晶型研发策略，并对晶型药物进行知识产权保护。我国对晶型药物的研究起步较晚，药品研发和管理机构也已逐步认识到晶型药物的重要性，如在药品审评的诸多环节均有对药物晶型的规定和要求，以确保药品质量。

本书共分十章，介绍的内容主要有晶体热力学与动力学基础，晶体生长与晶体结构，药物多晶型、水合物、无定形，以及近几年的研究热点药物共晶与共无定形，并结合实例介绍制剂处方工艺对药物晶型转变的影响、多晶型药物仿制药的研发、晶型的检测技术与质量控制等内容。第一章和第二章着重介绍晶核形成的热力学与动力学及晶体生长理论，以及晶体的内部（晶型）和外部结构（晶习）。第三章详细介绍药物多晶型间的转变、多晶型对物理化性质及生物学性质的影响、多晶型的制备等内容。当水分子进入药物晶格形成水合物后，改变了晶体内分子空间排列，使得药物溶解度、溶出速率、稳定性等发生变化。第四章介绍水合物的性质、相变等内容。与晶体相对应，无定形作为固体物质的另一种形态，具有较高的表面自由能、溶解度、溶出速率等。第五章介绍药物无定形态的性质、转晶现象及其影响因素、制剂开发等内容。对于生物药剂学分类系统（BCS）Ⅱ类及Ⅳ类难溶性药物，通过与小分子配体形成药物共晶或共无定形以改善其成药性日渐受到关注。第六章着重介绍共晶的形成机制、设计及筛选、热力学及动力学研究等内容。在第七章中介绍药物共无定形的形成、理化性质、药代动力学等内容。在多晶型药物的研发中，诸多因素如粉碎、制粒、干燥、压片等制剂工艺均可能引起晶型的转变，从而影响制剂产品的质量。第八章至第十章介绍制剂处方工艺对药物晶型转变的影响、多晶型药物仿制药的研发、晶型药物的专利保护以及原料药和制剂中晶型的检测技术与质量控制等内容。

全书以新颖、实用、深入、系统为宗旨，内容主要取材于国内外期刊论文、国外专著及国家市场监督管理总局药品审评中心（CDE）的政策指南，并结合编者在教学、科研中二十余年的经

验及 CDE 相关专家的审评技术及经验编写而成。编写时贯彻理论结合实际的原则，在阐述上力求深入浅出，以满足研究生教学、药品研发与生产人员、晶型专利申报人员等不同方面及层次读者的需求。编者竭诚期待同行专家学者对本书提出宝贵意见与见解，以进一步提升我国晶型药物研发水平和技术，为晶型药物的研究与开发做出贡献。

编者

2019 年 1 月

目录

CONTENTS

第一章 晶体成核热力学与动力学基础 1

第一节	成核	2
第二节	成核热力学	3
	一、化学势	3
	二、结晶途径与结晶驱动力——过饱和度	4
	三、成核功与临界晶核	7
第三节	成核动力学	14
	一、经典成核动力学模型	14
	二、其他成核动力学理论	21
第四节	奥斯瓦尔德分步规则	22
	一、定义	22
	二、理论阐释	22
	参考文献	24

第二章 晶体生长与晶体结构 27

第一节	晶体生长理论	27
	一、晶体的层生长理论	27
	二、晶体的阶梯状生长理论	29
	三、晶体的螺旋位错生长理论	30
第二节	晶面发育的原理	34
	一、晶面生长速率	34
	二、布拉维法则	36
	三、居里-伍尔夫原理	37
	四、周期键链理论	38
第三节	晶体生长的影响因素	38
	一、过饱和度	38
	二、溶剂	44
	三、温度	46
	四、杂质	47
	五、涡流	48
	六、奥斯瓦尔德熟化	48

第四节	晶体的结构	49
	一、点阵、点群、空间群	49
	二、晶胞	54
	三、晶系	54
第五节	晶习	55
	一、晶习概述	56
	二、晶习的制备	57
	三、影响晶习形成的因素	60
	四、不同晶习对药物理化性质的影响	63
	参考文献	65

第三章

药物多晶型

69

第一节	多晶型简介	69
	一、多晶型的历史	69
	二、多晶型的定义	70
	三、多晶型的命名	70
	四、药物多晶型现象	70
	五、晶型与晶习的区别	71
第二节	多晶型的分类	72
	一、构型多晶型	72
	二、构象多晶型	72
	三、堆积多晶型	73
第三节	多晶型的转变	76
	一、单变和互变关系	76
	二、多晶型转变的评价	78
第四节	多晶型对药物药学性质的影响	82
	一、熔点	82
	二、溶解度	83
	三、溶出度	83
	四、机械特性	84
	五、化学稳定性	84
	六、药动学和药效学	85
第五节	多晶型的制备	86
	一、溶剂结晶法	87
	二、熔融冷却结晶	92
	三、升华结晶	93
	四、粉碎/研磨结晶	94
	五、喷雾干燥法结晶	94
	六、脱溶剂法结晶	95
	七、高通量晶型筛选	95
第六节	多晶型的预测	97

一、由结构特征预测多晶型	97
二、计算机技术预测多晶型	98
参考文献	98

第四章 水合物

103

第一节 水合物的形成	103
第二节 水合物的分类	104
一、按化学计量比分类	104
二、按结合方式分类	105
第三节 药物水合物的性质	106
一、溶解度	107
二、溶出速率	107
三、粉体学性质	107
四、机械性质	108
五、稳定性	110
六、生物利用度	111
第四节 水合物的相变	112
一、水合物的二元相图	112
二、水合物在多元溶剂中的相变	113
三、影响水合物相转变的因素	114
第五节 水合物的制备	116
一、溶液结晶法	116
二、混悬液法	117
三、蒸汽吸附法	117
四、冷冻干燥法	118
五、反应沉淀法	118
第六节 水合物的表征	118
一、热分析法	119
二、X-射线衍射法	120
三、傅里叶转换红外光谱法	121
四、固态核磁共振法	121
五、其他	123
参考文献	124

第五章 药物无定形

127

第一节 固体无定形态概述	127
一、无定形态与晶态的联系	127
二、无定形态与晶态的比较	128
三、固体药物无定形多态现象	129
第二节 药物无定形的理化性质	131
一、玻璃化转变	132

	二、结构弛豫	134
	三、刚性与脆性	134
	四、溶解度	135
	五、溶出速率	136
	六、吸湿性	137
	七、可压性	137
第三节	药物无定形的转晶	138
	一、药物无定形在储存过程中的转晶	138
	二、药物无定形在溶出过程中的转晶	139
	三、无定形结晶理论	140
	四、药物无定形稳定性的影响因素	142
	五、溶出过程中的“弹簧-降落伞”现象	147
	六、凝胶化现象	148
第四节	固体药物无定形的制备工艺	150
	一、溶剂法	150
	二、研磨法	151
	三、熔融冷却法	151
	四、去溶剂化法	151
第五节	无定形制剂的研发	153
	一、药物无定形的优势	153
	二、提高药物无定形稳定性的方法	153
	参考文献	156

第六章 药物共晶

162

第一节	药物共晶简介	162
	一、共晶的形成原理	163
	二、共晶与其他晶体形态的比较	164
第二节	药物共晶的设计及筛选	166
	一、共晶的设计依据	166
	二、共晶的筛选	166
第三节	药物共晶的理化性质	170
	一、熔点	170
	二、溶解度	171
	三、溶出度	173
	四、稳定性	173
	五、生物利用度	177
	六、机械性质	178
第四节	药物共晶热力学	179
	一、溶度积	179
	二、溶解度相图	181
	三、溶解焓	182

	四、共晶形成的反应自由能	183
	五、共晶三相图	184
第五节	药物共晶的动力学	187
	一、共晶成核动力学	187
	二、共晶生长动力学	189
第六节	药物共晶的制备与表征	191
	一、药物共晶的制备	191
	二、药物共晶的表征	193
第七节	FDA 和 EMA 对共晶的指导原则	196
	参考文献	198

第七章 药物共无定形

202

第一节	药物共无定形概况	202
	一、定义与分类	202
	二、药物共无定形的形成	203
	三、Gordon-Taylor 方程	205
第二节	药物共无定形的制备方法	206
	一、熔融-骤冷法	206
	二、溶剂挥发法	206
	三、球磨法/低温球磨法	207
	四、冻干法	207
	五、喷雾干燥技术	207
	六、影响药物共无定形形成的主要因素	208
第三节	药物共无定形的理化性质	208
	一、溶解度及过饱和溶出度	208
	二、特性溶出速率	209
	三、可压性	211
	四、稳定性	211
第四节	药物共无定形的体内药代动力学研究	213
	一、BCS II 类药物	214
	二、BCS IV 类药物	214
	参考文献	215

第八章 制剂处方工艺对药物晶型转变的影响

219

第一节	药物晶型转变的类型	219
	一、多晶型转化	219
	二、溶剂化物间转变	220
	三、共晶-母体转化或共晶-共晶交换	220
	四、无定形转晶	221
	五、共无定形-晶体转化或共无定形-共晶转化	221
第二节	影响药物晶型转变的因素	221

一、热诱导	222
二、湿度诱导	222
三、溶剂诱导	222
四、机械压力诱导	223
第三节 制剂处方工艺对药物晶型转变的影响	224
一、粉碎	224
二、制粒	224
三、干燥	226
四、压片	229
五、包衣	230
第四节 制剂开发过程中的晶型检测	231
第五节 制剂开发中避免药物晶型转变的方法	233
一、原料药晶型的选择	234
二、辅料的选择	234
三、制剂工艺的选择	235
四、包材的选择	235
五、储存条件的选择	235
参考文献	236

第九章 多晶型药物仿制药的研发

240

第一节 多晶型药物的粉体学研究	241
一、粒度	241
二、流动性	245
三、压缩性质	247
四、吸湿性与润湿性	247
第二节 多晶型药物仿制药的体外溶出度试验	250
一、有区分力溶出度试验方法的建立	251
二、体外多条溶出曲线的比较	253
三、生物药剂学分类系统与溶出度方法的建立	255
第三节 多晶型药物仿制药的稳定性评价	256
一、原料药的稳定性考察	256
二、制剂的稳定性考察	257
第四节 多晶型药物仿制药中多晶型控制方法的制定	258
一、制定多晶型检查项的必要性	260
二、原料药多晶型检查项的制定	261
三、制剂多晶型检查项的制定	261
四、仿制药中多晶型控制方法的实例分析	262
第五节 多晶型药物仿制药的一致性评价	263
一、工作内容	263
二、评价内容	264
三、化学仿制药生物等效性试验备案范围	266

四、人体生物等效性试验豁免指导原则	266
第六节 晶型药物的专利保护	270
一、晶型药物专利概述	271
二、晶型药物专利申请文件撰写	272
三、晶型专利撰写的注意事项	273
四、药物晶型专利保护实例分析	274
参考文献	276

第十章 药物晶型的检测技术与质量控制 282

第一节 药物晶型的检测技术	282
一、显微镜技术	282
二、热分析技术	284
三、X-射线衍射分析	289
四、振动光谱法	292
五、固态核磁共振法	295
六、其他分析技术	297
第二节 原料药及制剂中药物晶型的质量控制	298
一、原料药及制剂中药物晶型控制的必要性	298
二、药物质量标准中制定多晶型项目的考虑	299
三、原料药及制剂中晶型质量控制的方法	299
四、各国药典对原料药及制剂中药物晶型的控制	308
参考文献	314

缩略词中英文对照 318

附录 320

附录 1 各国药典收载的多晶型药物	320
附录 2 各国药典收载的水合物	324
附录 3 各国药典收载的无定形物	331

第一章

晶体成核热力学与动力学基础

物质由分子组成，从分子运动学角度看，分子间均存在一定距离且分子在不停地做无规则的热运动，这种热运动总是倾向于使分子相互分离。另外，分子间还存在吸引力和排斥力的相互作用，使分子既有彼此分离又有相互结合的趋势，从而产生不同的物质分子聚集状态，其宏观表现为物质的三态，即气态、液态和固态。一般情况下，物质都具有这三种形态，也称相态，如水的三态为冰、水和水蒸气。

当物质以两种或三种状态共存时，各状态间能在较长时间里保持清晰的界面，界面内自成均匀体系。这种用物理上的清晰界面将其他部分相区别的均匀体系称为物质的“相”。在多数情况下，物质的三态只以一相存在，故常把物质的气态、液态和固态称为气相、液相和固相，亦称气体、液体和固体。

决定物质存在形式的是其所处的外界温度和压力等条件。当外界条件变化时，物质分子间的作用力、分子间的平均距离及分子运动的剧烈程度都会发生变化。当达到一定程度时，物质的聚集状态便发生了改变，即由量变发展到质变。质变是分子的重新排列，宏观表现为物质形态的改变，即相变，如常见的三态间转变，即熔化、凝固、汽化、液化、升华、凝华。

大自然中许多常见的自然现象都是相转变的结果，如云、雨、雾、露、霜、雪、雾凇、冰雹等是水在不同条件下发生相转变而呈现的不同物态。其中，水从液态或气态形成冰（晶体）的过程是一个典型的结晶过程，其分子有规律地结合，形成结晶核，然后开始生长，最终形成肉眼能够看见的结晶，当形成六角形时，冰晶状态最为稳定。这是正常自然状态下的变化，如果在非正常状态下，就不能形成匀称的六角形结晶。

1928年，吉布斯首先提出新相形成必须满足的先决条件——过饱和母相（蒸汽、熔融体或溶液）中形成由晶相构建基元（原子或分子）组成的小团簇。这些小团簇或称之为小晶核，如小液滴、气泡或小微晶，它们是由原子或分子组成的复合物，除尺寸更小外，具有和晶相一样的性质。在结晶过程中，为理解聚集体相态的转变，简化模型是非常重要的，用晶体的宏观热力学性质，如表面能、边界能、压力等来描述微观的聚集体或团簇，这是新相形成理论的由来，是由 Gibbs、Volmer、Farkas 和 Becker 等学者提出并逐步完善，也就是著名的毛细管或经典成核理论（Capillary or Classical Theory of Nucleation）^[1-3]。此理论为晶体学后续研究奠定了基础，对晶体成核和生长的热力学和动力学计算都具有非常重要的意义。

第一节 成核

晶相的产生是溶液中分子聚集的结果。分子首先在溶液中聚集形成晶核，在充足的时间内，晶核生长至特定大小，最终生长形成宏观的晶体，图 1-1 描述了晶体生长的全过程^[4]。结晶过程可以划分为成核和晶体生长两个步骤：前期，生长体系中分子、原子或离子聚集形成有序的核，并长到临界大小的过程称为成核；后期，分子、原子或离子在晶核的基础上有序堆积形成晶体的过程称为晶体生长。

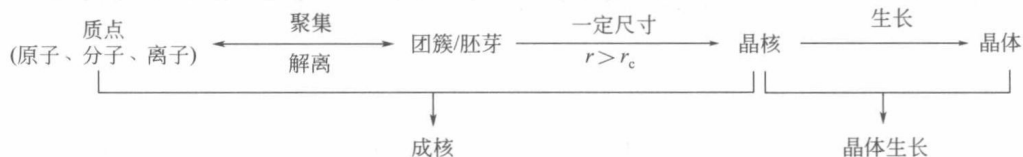


图 1-1 晶体生长全过程示意

成核是通过自组装或自组织形成新的热力学相或新结构的第一步，且对系统中的杂质非常敏感，根据成核的机制可分为均相成核和异相成核。根据系统中是否含有待结晶物质的晶体，将成核分为初级成核和二次成核。若系统中无外来杂质或基底的影响，体系空间各点出现小晶核的概率是相同的，这种不受外来杂质或基底的影响而自发进行的成核称为均相成核（homogeneous nucleation）；相反，如果成核是靠外来杂质和基底为其提供一个成核界面，降低成核所需要越过的能垒，从而诱发产生晶核，这种成核称为异相成核（heterogeneous nucleation）。一般而言，均相成核是较少发生的，因为溶液含有可能诱发成核的随机杂质，在大体积溶液（体积大于 $100\mu\text{l}$ ）中几乎不会发生均相成核^[5,6]。

初级成核（primary nucleation）是指系统中不含有待结晶物质的晶体时所发生的成核；与之对应的是二次成核，若系统中含有结晶溶质所形成的晶体，如未溶解的溶质晶体或加入的晶种，可作为成核的基底诱发成核，这种在有晶体存在下的成核叫作二次成核（secondary nucleation）^[7-9]。从成核机制角度看，二次成核属于异相成核的一种。

从晶核形成的机制来看，二次成核可进一步分为初步育种（initial breeding）、流体剪切成核（fluid-shear nucleation）、接触成核（contact nucleation）、针晶育种（needle breeding）和突变二次成核（catastrophic secondary nucleation）等。初步育种是指将若干晶体加入过饱和溶液中时，晶体表面黏附的微晶剥落，作为后续晶体生长的晶核；流体剪切成核是指流体的剪切力作用将晶种表面的粒子扫落下来而形成的次生晶核；接触成核是指晶体-晶体、晶体-容器壁或晶体-搅拌桨之间的碰撞和磨损等作用形成晶核的过程，这是最常见的一种二次成核机制；针晶育种发生在高过饱和度条件下，针状晶体或树枝状晶体的尖端生长或粗化导致晶体末端独立于晶体进入溶液或浆液中形成晶核，图 1-2 为树枝状晶体粗化形

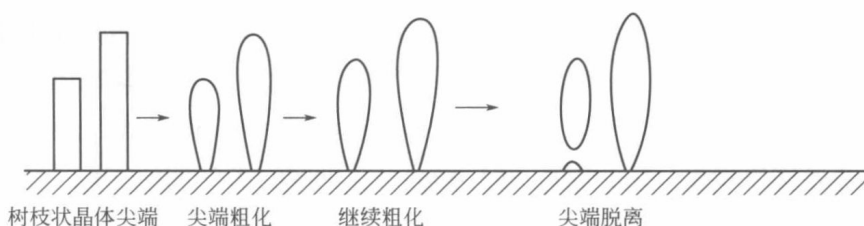


图 1-2 树枝状晶体粗化形成晶核的过程示意

成晶核的示意^[10], 树枝状晶体通过这种尖端粗化的方式可形成大量晶核, 提高成核率; 突变二次成核指过饱和度达到某一临界值时, 突然产生大量的晶核, 具有初级成核的动力学性质。

第二节 成核热力学

结晶驱动力对表征结晶动力学及热力学至关重要, 它也是连接结晶参数与结果的关键。下面从化学势及过饱和度开始介绍结晶过程中的成核热力学。

一、化学势

晶体的生长过程是典型的一级相变过程, 系统的吉布斯自由能变化 (ΔG) 是相变过程能否进行以及进行限度的判断依据, 即

$$\Delta G = G_{\text{crystal}} - G_{\text{mother}} \leq 0 \quad (1-1)$$

其中, G_{mother} 表示单位质量母相的自由能, G_{crystal} 表示单位质量晶相的自由能。 ΔG 小于 0 表示分子从母相中自发结晶形成晶相, 当 ΔG 等于 0 时表示母相与晶相达相平衡。

对于纯物质, 吉布斯自由能仅是温度和压力的函数, 然而对于多组分系统, 吉布斯自由能还与组分有关, 从而引出了化学势的概念。吉布斯将偏摩尔吉布斯能称为化学势, 即在多组分系统中, 在恒温、恒压条件下, 将体系的吉布斯自由能对某一组分的摩尔数 (n_B) 偏微分定义为该组分的化学势 (μ_B)。定义式如下

$$\mu_B = G_{B,m} = \left(\frac{\partial G}{\partial n_B} \right)_{T,P,n_j \neq B} \quad (1-2)$$

其中, B 表示系统中组分 B, $G_{B,m}$ 表示组分 B 的偏摩尔吉布斯能, n_j 表示除 B 外其余组分物质的量保持恒定。

所以对于多组分系统, 吉布斯自由能变化为

$$dG = VdP - SdT + \sum_B \mu_B dn_B \quad (1-3)$$

其中, V 代表体积, S 代表熵。因等温、等压、非体积功 (W') 为零, 所以

$$dG_{T,P,W'=0} = \sum_B \mu_B dn_B \leq 0 \quad (1-4)$$

化学势是多组分系统相变过程的方向及限度的判断依据, 式中小于号表示自发过程, 等号表示相平衡。例如系统由 1、2、3、 \dots 、 i 种物质组成, 分为 α 相 (无限大相) 和 β 相 (晶相), 在等温等压条件下, 设有 dn_B 量的组分 B 从 α 相转移到 β 相中, 此时系统的吉布斯自由能变化为

$$dG = dG^\alpha + dG^\beta$$

$$dG_{B,T,P} = -\mu_B^\alpha dn_B + \mu_B^\beta dn_B = (\mu_B^\beta - \mu_B^\alpha) dn_B \leq 0 \quad (1-5)$$

因为 $dn_B \geq 0$, 则 $\mu_B^\beta - \mu_B^\alpha \leq 0$ 。不等号表示自发过程, 等号表示达平衡, 组分 B 可自发地从化学势高的 α 相向化学势低的 β 相转移, 当在 α 相和 β 相中化学势相等时, 分配达到平衡。因此, 多组分多相系统的平衡条件除了系统各相温度和压力相等外, 任意组分在各相中的化学势也必须相等。

综上, 化学势是关于温度、压力和体系组分的函数。化学势是相平衡过程方向及限度的判断依据。