DOI:10.19789/j.1004-9398.2019.01.010

TRIZ创新理论在制药分离工程课程教学中的体现和应用*

张媛媛**

(青岛科技大学化工学院,山东 青岛 266042)

摘 要

制药分离过程是原料药生产加工不可缺少的重要环节,主要采用各种不同的分离技术对产物进行分离纯化,使其成为高纯度的符合药品标准的原料药.本文主要介绍了TRIZ理论中的冲突解决理论、技术系统进化理论、物质-场模型、发明原理等在制药分离工程课程教学中的体现,并结合制药分离工程中的实际问题,利用冲突解决矩阵确定了可用的发明原理,进而得到可能的方案实现冲突的解决.

关键词: TRIZ; 创新方法; 制药分离工程
中图分类号: G642.0

1 TRIZ理论简介

1.1 TRIZ理论的产生及其主要内容

1946年,前苏联发明家阿奇舒勒博士(Altshuller G S)创立了TRIZ理论,即"发明问题解决理论".TRIZ是其俄文转化成拉丁文(teoriya resheniya izobreatatelskikh zadatch,TRIZ)后的首字母缩写.其英文名全称是theory of solving inventive problems,缩写为TIPS.有人也将TRIZ直译为"萃思"或"萃智".

在阿奇舒勒的带领下,动用前苏联的1 500多名专家,经过50多年对250万份专利文献加以搜集、研究、整理、归纳、提炼和重组,建立起一整套体系化的、实用的解决发明问题的理论方法体系——TRIZ(发明问题解决理论)[1-2].TRIZ认为,发明创造是有规律可循的,有法可依的.产品及其技术的发展总是遵循着一定的客观规律,同一条规律往往在不同的产品或技术领域被反复应用.很多创新实质上往往是其他领域技术在某一领域的全新应用,人们只要遵循着产品及其技术发展的客观规律就可能动地进行产品设计并预测产品的未来发展趋势.也就是说,许多技术问题可以利用其他领域或相似问题的原理和方法得到解决.

TRIZ理论由九大经典理论体系构成[3],主要包括:八个技术系统进化法则、最终理想解(产品理想化水平达到无穷大状态的理想解)、39个通用工程参数与矛盾矩阵、40个发明原理、物理矛盾与分离原理、物质-场模型分析、发明问题的76个标准解、发明问题解决算法(algorithm for inventive-problem sloving,ARIZ)、科学与技术效应库.

在TRIZ理论中,根据创新程度的不同阿奇舒勒将发明划分为5个等级[4].TRIZ最适于解决2~4级的发明问题,不解决技术领域中的5级发明问题和技术领域以外的问题;TRIZ不解决原始的从无到有的发明问题和与技术规律无关的思维问题,也就是只讲心理活动而与技术规律无关的问题.

1.2 TRIZ的核心思想

TRIZ理论的核心思想包括三个方面[5]:(1)无论是一个简单的产品还是一个复杂的技术系统,其核心技术的发展都是遵循客观的规律发展演变的,是一个学习规律、掌握规律、应用规律的过程.即具有客观的进化规律和模式;(2)在进化过程中各种技术难题和冲突的不断解决是推动这种进化过程的动力;(3)技术系统最理想的发展状态应该是用最少的资源去实现尽量多的功能.传统创新应用发

收稿日期:2018-04-28
* 青岛科技大学2018年度教学改革研究项目(2018MS16)
** 通信作者:zyy800928@qust.edu.cn

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

散思维“试错法”搜索发明问题解决办法，造成人力、物力的巨大浪费.与传统创新方法相比，TRIZ 理论的优势在于成功地揭示了创造发明的内在规律和原理，快速确认和解决系存在统中的冲突，大大加快发明创造的进程，提高产品创新速度.

1.3　世界范围内的 TRIZ 效应

目前，TRIZ 不仅在机械制造、航天航空、电子科技等工程技术领域发挥着巨大作用，成为企业创新的利器，而且也已经在自然科学、社会科学、管理科学、生物科学等诸多非技术领域取得了很好的应用成效[6-7]. 目前，TRIZ 已逐渐走向市场，一大批企业已在推广应用 TRIZ.在美国，很多企业，特别是大型企业如波音、通用、克莱斯勒、摩托罗拉等公司将 TRIZ 全面应用在产品研发中，并取得了可观的经济效益.美国企业普遍认为: TRIZ 不仅提高了技术问题的解决能力，缩短了产品的研发周期，还使企业技术创新的方向具有可预见性，从而降低了企业技术创新的风险.韩国三星公司以 TRIZ 为核心，在水原市建立“价值创新计划”中心.并将 TRIZ 应用于技术问题解决、产品进化预测、专利对抗和构建企业文化等四个方面.在中国 TRIZ 也得到了广泛应用，包括中国航天集团、中国兵器工业集团公司、中国船舶重工集团公司、大连机车、核工业理化工程研究院等知名企业.国务院国资委、发改委、科技部、财政部曾联合发出通知，针对建立以企业为主体的技术创新体系的重大需求，推进 TRIZ 等国际先进技术创新方法与中国本土需求融合.

2　TRIZ 理论在制药分离工程中的体现

2.1　TRIZ 发明原理的体现

反胶团萃取是利用表面活性剂在含少量水的有机相中形成的直径为 5～100 nm 的聚集体为萃取体系，将蛋白质、多肽、酶等生物大分子溶解在反胶团的小“水池”中，从而实现其分离纯化.这与 TRIZ 发明原理第 1 条分割相一致，即将一个系统或物体分解成相互独立的子系统或子部分.每一个胶团可看成是反胶团相的一个子部分.

有机溶剂沉淀和盐析沉淀中为了提高分离效率通常会采用分段多级沉淀的形式，这类方法主要体现了 TRIZ 发明原理第 5 条组合、合并的原理.

液相色谱法是利用混合物具有不同的分配特性，在流动相的洗脱下，多次分配，最终达到分离的目的.这类方法主要体现了 TRIZ 发明原理第 2 条提取法的本质.在凝胶过滤色谱(GFC) 中，由于凝胶的多孔网状结构，小分子化合物可以进入凝胶固定相的孔隙中，流程长，移动速度慢，因而具有较长的保留时间.其中固定相基质就具有多孔结构.这与 TRIZ 发明原理第 31 条多孔材料相一致.

2.2　TRIZ 技术系统进化理论的体现

TRIZ 技术系统进化理论包括技术系统进化定律和技术成熟度预测.TRIZ 认为能够执行一个主要或者基本功能的产品、过程和技术等都可以定义为系统.技术系统演化过程中在系统功能、结构等方面演化存在一定的规律性; 在核心技术不变的前提下，技术系统性能提高的过程满足 S-曲线: 婴儿期-成长期-成熟期-衰退期[8].如果将“制药分离技术”定义为一个技术系统，则各种分离过程的“技术成熟度”与“工业应用度”之间的关系也满足 S-曲线特征(图 1) .精馏，吸收等单元操作处于 S-曲线的末段，说明此类分离技术性能提升已接近固有极限，提升速度降低; 萃取、膜分离、离子交换等分离过程处于 S-曲线的中段，即性能快速提升阶段，处于成熟期; 而超临界流体萃取、液膜分离、亲和分离等分离技术处于 S-曲线的起始段，处于婴儿期，性能有待进一步提升.

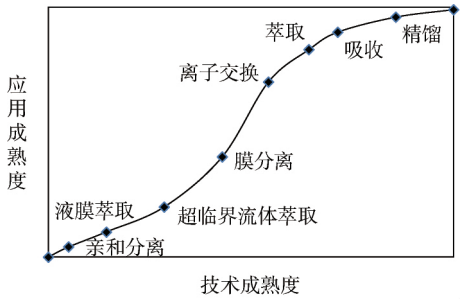


图 1　制药分离技术的进化 S-曲线

系统名称的概括程度直接决定了系统包含的变体数量.TRIZ 是根据系统实现的原理，界定技术系统的范围.因此，根据 TRIZ 技术系统界定，将基于不同分离原理的各种分离技术可以分别定义为一个技术系统.也就是说，各种分离技术的主要功能都是“分离”，但功能的实现原理是不同的，分属不同的技术系统，有各自的进化 S-曲线.因此，制药分离过程就包含了萃取、沉淀、固液分离、膜分离、色谱和电泳等技术系统.比如萃取技术，传统有机溶剂萃取已在抗生素等小分子药物的生产中广泛应用，显示出优良的分离性能，但对于蛋白质等生物大分子的提取和分离，溶剂萃取却很难发挥作用，因为绝

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

大多数蛋白质都不溶于有机溶剂,而且有机溶剂还会引起蛋白质的变性.因此,新型萃取技术在这一背景下逐渐发展起来.反胶团萃取与有机溶剂萃取的本质相同,都是基于液-液萃取理论:物质在两相间的选择性分配,但与一般有机溶剂萃取又有所不同.反胶团在有机相中形成一个亲水微环境,使蛋白质溶解于其中,从而避免了有机溶剂引起的变性失活现象.双水相萃取也是基于液-液萃取理论的新型分离技术,萃取体系为互不相溶的两种水相,为蛋白质等生物活性物质提供了温和的活性环境.萃取技术的发展和应用成熟度之间的关系也可以用 S-曲线来表示,如图 2 所示.

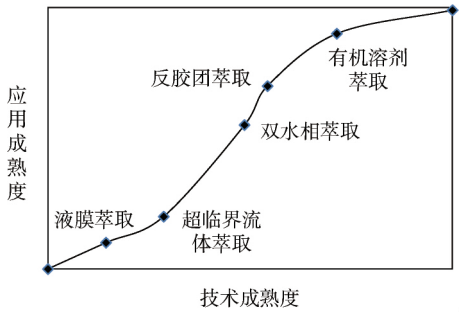


图 2 萃取技术的进化 S-曲线

2.3 TRIZ 冲突解决理论的体现

TRIZ 理论认为:发明问题的核心是解决冲突,未克服冲突的设计不是创新设计.产品进化过程是不断解决产品中冲突的过程,一个冲突解决后,产品进化过程处于停顿状态;之后的另一个冲突解决后,产品移到一个新的状态,推动产品向理想化方向进化.基于 TRIZ 的冲突主要分为技术冲突和物理冲突.技术冲突常表现为一个系统中两个子系统之间的冲突.技术冲突解决原理包括:(1) 39 个通用工程参数;(2) 40 条发明原理;(3) 冲突解决矩阵.物理冲突是 TRIZ 要研究解决的关键问题之一.对一个子系统提出了相反的要求,就称为物理冲突.与技术冲突相比,物理冲突是一种更尖锐的冲突,设计中必须解决.往往技术冲突的存在隐含物理冲突的存在.物理冲突解决理论为 4 条分离原理.

在制药分离过程中也存在冲突.分离效率可从两个方面来评价:(1) 分离方法和设备;(2) 分离过程和产品.前者通过分离容量、分辨率、分离速度来评价;后者通过浓缩程度、分离纯化程度和回收率来评价.通常,在一个制药分离工艺中,为了提高纯化程度,需要增加分离纯化的步骤,这时回收率就会降低;有时,为了获得较高的产物回收率,又会采取较少的分离步骤,此时产品纯化程度可能会降低.在 TRIZ 中,这种系统中某一功能参数得到改善,但导致其他工程参数被恶化的情景被定义为技术冲突.因此,在分离过程中“回收率”和“纯度”就成为一对技术冲突,而此技术冲突中隐含的物理冲突为对分离步骤的要求,即要求分离步骤少,以保证回收率,又要求分离步骤多,以保证产品纯度.即对分离步骤的多少提出了完全相反的要求,是典型的 TRIZ 物理冲突.

2.4 物质-场模型分析的体现

物质-场模型分析方法是阿奇舒勒于 1979 年提出的一种分析问题、解决问题的方法.当问题是在两个元件相互作用过程中产生时,需要分析技术系统的“结构属性”,这类问题适合使用物质-场模型分析方法解决.TRIZ 认为所有的功能都可以分解为 3 个基本原件.TRIZ 中的功能基本描述为场通过物质 2 作用于物质 1 并改变物质 1.在反胶团萃取中,一般使用离子型表面活性剂,所形成反胶团内表面带负电荷或正电荷.调节水相 pH 偏离蛋白质等电点时,蛋白质带正电荷或负电荷,与表面活性剂间存在静电相互作用.静电相互作用是蛋白质等生物大分子溶解于离子型表面活性剂的反胶团相的主要推动力.反胶团萃取过程用物质-场模型分析来描述,即静电相互作用力通过反胶团作用于蛋白质分子并使蛋白质分子溶解于反胶团的小“水池”中.

3 TRIZ 理论在解决制药分离技术问题中的应用

在制药分离过程中“回收率”和“纯度”是一对技术冲突.按照 TRIZ 中的技术冲突的标准化描述可以表述为 ‘如果采用较多的分离步骤,那么产物的纯度会提高(改进的目标),但是同时也导致回收率下降(不期望的结果)”.TRIZ 中把组成冲突的双方内部性能用 39 个通用工程参数中的 2 个来表示,目的是把实际工程设计中的冲突转化为一般的或标准的技术冲突.通常从通用工程参数中反映改进目的的参数作为改进参数,把反映不期望结果的参数作为恶化的参数.因此,将上述技术冲突转化成标准的技术冲突即为:改进的参数为可靠性(通用工程参数 27);恶化的参数为物质的数量(通用工程参

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

数 26) .利用冲突矩阵得到解决问题的方案为: 发明原理 21 "紧急行动",28 "机械系统的替代",40 "复合材料",3 "局部质量".

根据上述发明原理给出了以下解题思路,(1) 发明原理 21: 紧急行动.对系统或物体进行快速处理,以消除其带来的有害影响.在分离过程中,特别是生物产品的分离,需要保证分离过程中产品生物活性尽可能少的损失,因此,需要使分离过程在较短时间内完成,实现快速分离,保证较高的活力回收率.比如离心过程中用离心代替重力沉降,用超速、高速离心代替高速、低速离心.这些都可以从发明原理 21 得到启示.(2) 发明原理 28: 机械系统的替代.情形 2) 运用电场、磁场或电磁场完成物体或系统间的相互作用.在生物分离过程中,电泳等分离过程主要是在外加电场下以电位差为推动力实现荷电物质的分离,因此,该条发明原理给出的启示是利用电泳等分离技术代替离心,过滤等机械分离过程(3) 发明原理 40: 复合材料.根据不同的功能需求,将材质单一的材料替换为复合材料.离子交换剂是以吸附剂(包括大孔树脂、硅胶、纤维素、葡聚糖凝胶、琼脂糖凝胶等) 为骨架材料,并键合相应的功能基团组成的分离介质.与发明原理 40 的复合材料的原理类似.(4) 发明原理 3: 局部质量.具体有以下几种情形: 1) 将物体或系统的均匀结构变为不均匀结构; 2) 将物体或系统周围环境由均匀变为不均匀; 3) 使系统的每一部分发挥其各自的功能.过滤操作中,通常会采取缓慢增加操作压力的方式,以保持一定的料液透过速度.即将压力由恒定值改为按一定斜率增加,符合情形 1) ; 区带离心中的平衡区带离心和差速区带离心分离两种方式均采用一定密度范围的密度梯度介质,介质的密度是不均匀的,符合情形 2) ; 分段盐析沉淀是蛋白质初步分离纯化中常用的操作方式,通常先以较低的盐浓度(或离子强度) 除去部分杂蛋白,再提高中性盐饱和度,使目标蛋白沉淀.也就是说,第 1 次盐析,是使杂蛋白沉淀; 第 2 次盐析,则是使目标蛋白沉淀.即两次加入盐析剂分别发挥各自不同的功能.符合情形 3) .

综上所述,根据 TRIZ 冲突解决矩阵确定了可用的发明原理,根据这些发明原理的描述提出了针对上述具体问题的多种可能的具体解决方案.其中较有效的解决办法是使用局部质量原理(发明原理 3) ,结果得到分段去除杂质和回收目标产物的分离纯化方案,即先选择性地去除杂质,保证纯度; 再选择性回收目标产物,保证回收率,这样技术冲突得到解决.

4 结束语

本文系统地描述了 TRIZ 理论在制药分离工程中的体现和应用.利用技术系统进化理论描述了制药分离技术的发展规律,将物质-场模型分析引入到具体分离过程,将各种分离技术与 TRIZ 发明原理有机结合,并利用 TRIZ 冲突解决矩阵得到了针对具体技术问题的若干个解决方案.通过应用 TRIZ 创新理论,打破传统的思维模式,系统分析和解决问题,基于 TRIZ 理论的制药分离过程的优化,能够实现高效率的分离,同时也为研究新的分离技术提供了指导.

参 考 文 献

[1] BARRY K, DOMB E, SLOCUM M S. TRIZ-What is TRIZ [J/OL]. [2018-02-01]. http://www.triz-journal.com/triz-what-is-triz/.

[2] 张换高. 创新设计: TRIZ 系统化创新教程 [M]. 北京: 机械工业出版社,2017: 40.

[3] 彭慧娟, 成思源, 李苏洋, 等.TRIZ 的理论体系研究综述 [J].机械设计与制造,2013, 22(10) : 270-272.

[4] 檀润华. TRIZ 及应用: 技术创新过程与方法 [M]. 北京: 高等教育出版社,2010.

[5] 张金磊, 谢瑞刚, 隆金桥.TRIZ 理论在分析化学教学改革中的应用 [J]. 山东化工,2017, 46(6) : 136-137.

[6] 陈敏慧, 蒋艳萍, 吕建秋. TRIZ 国内外研究现状、存在问题及对策研究 [J]. 科技管理研究, 2015, 35(1) : 24-27.

[7] ILEVBARE I M, PROBERT D, PHAAL R. A review of TRIZ, and its benefits and challenges in practice [J]. Technovation, 2013, 33(2) : 30-37.

[8] ALTSHULLER G S. The innovation algorithm, TRIZ, systematic innovation and technical creativity [M]. Worcester: Technical Innovation Center, 1999.

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

The Reflection and Application of TRIZ Theory in Teaching of Pharmaceutical Separation Engineering

ZHANG Yuanyuan

(College of Chemical Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao Shandong 266042)

Abstract

Downstream processing is an essential stage for the production and processing of active pharmaceutical ingredient (API). Various separation techniques are used to separate and purify the product, making it a high purity drug substance compatible with the drug standard. This paper mainly introduced the embodiment of TRIZ theory including conflict solving theory, technology system evolution theory, material field model and invention principle, and applies TRIZ to solve practical engineering problems in API separation engineering. The conflict resolution matrix was used to determine the available invention theory, and the possible solution to the conflict was obtained.

Keywords: TRIZ; innovation method; pharmaceutical separation engineering

更 正

2018 年第 4 期王晓明、朱一心《个人所得税问题讨论和全年一次性奖金的最优发放方案》一文中缺少图五。现补充如下:

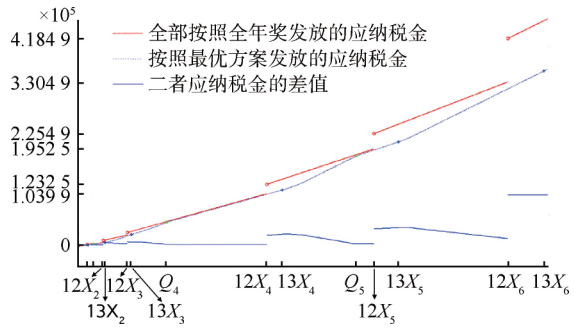


图 5 按照最优方案和方案发放时的应纳税金及二者应纳税金的差值

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net