

חברת "קופרון"

סיפור על רעיון מבריק של שילוב ידע עתיק עם טכנולוגיה עכשווית

מלכה יאיון

כרטיס ביקור:

ד"ר גדי בורקוב (Borkow) המדען הראשי של חברת "קופרון" השכלה: בוגר תואר ראשון, שני ושלישי בכימיה באוניברסיטת תל אביב.

נושא המחקר: נטרול ואפיון ארסי נחשים ובדיקת השפעתם על וירוסים.

פוסט-דוקטורט על-HIV באוניברסיטת McGill בקוויבק, קנדה. עם חזרתו ארצה הצטרף למכון רות בן-ארי לאימונולוגיה קלינית בבית חולים קפלן, העוסק באספקטים אימונולוגיים של HIV. שם הקים את מעבדת המחקר ב-HIV.

מ-2003 ועד היום: ראש המחלקה למחקר ופיתוח של חברת "קופרון".

כיצד יוני הנחושת פועלים ברמת התא?

האם כל התרבויות הללו צדקו כשהשתמשו בנחושת למטרות הללו? אכן כן.

המאפיינים של נחושת גפרתית CuSO_4 כקוטלת פטריות הוכחו במחקר מבוקר שהחל בשנות ה-50 המוקדמות, ומאז משמשות הנחושת ותרופותיה לטיפול כנגד מגוון רחב של שמרים, פטריות וחיידקים.



כאשר זורקים מטבע לבאר המשאלות...
אולי המשאלה לא מתקיימת,
אבל בטוח המים בבאר מתנקים

פגשנו את ד"ר גדי בורקוב (ראו מסגרת), המדען הראשי של חברת "קופרון", המייצרת את הגרביים המפורסמים ששימשו את הכורים בצילה. השיחה החלה בגרביים והסתיימה במוצרים נגד קמטי עור. במפגש המרתק הפלגנו בסיפורים לעבר הרחוק, למקומות שונים בעולם, סביב רעיון עתיק, פשוט ומבריק, שבשילוב עם מחקר עכשווי, יסודי וטכנולוגיה מתאימה – הוביל לפיתוחם של מוצרים חדשים שישפרו את חיינו עכשיו ובעתיד.

ניסינו להבין מה מייחד את הגרביים שהצליחו לרפא פטרת ברגליים של כורים שנלכדו במכרה בצ'ילה 69 יום בעומק של 625 מטר מתחת לאדמה, בתנאים טחובים ובלתי אפשריים של 90% לחות ו-35 מעלות צלזיוס. את הגרביים קיבלו הכורים ביום ה-31 לשהותם מתחת לאדמה, ממש עם הקידוח הראשון שהכניס פנימה מזון, תרופות וטכנולוגיות חדישות לתקשורת

עם העולם החיצוני כאשר מצב העור ברגליים היה רע. מסתבר שהכל קשור לשתי תכונות מרכזיות וחשובות של תרכובת הנחושת **החמצנית**: היא מחטאה, פועלת כנגד זיהומים ובקטריות ומזרזת התחדשות של תאי עור.



רעיון כל כך חכם ופשוט! איך

לא חשבו על זה קודם? ...ואולי כן חשבו?

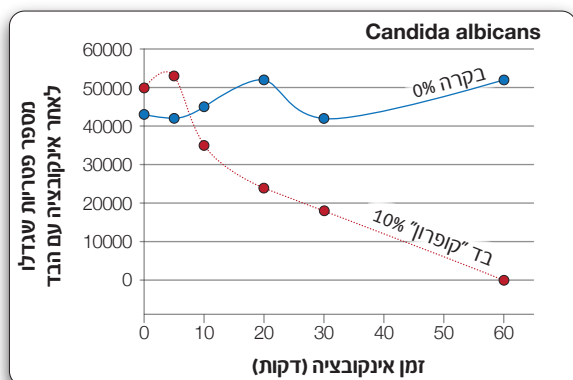
כבר בעבר הרחוק, אלפי שנים לפני המצאת האנטיביוטיקה, ידעו שנחושת מחטאה זיהומים ובקטריות. הנחושת מזכרת בתנ"ך בהקשר הרפואי: משה רבנו בנה במדבר במצוות ה' נחש נחושת – "נחושתן" – על מנת להציל את בני ישראל ממגפה שהנחית עליהם אלוהים כעונש. ישנה סברה כי בזכות זה הנחש הוא גם סמל הרפואה. תרכובות של נחושת והנחושת כיסוד שימשו כחומר ריפוי וחיטוי במשך מאות שנים, החל במצרים העתיקה, דרך האימפריה הרומית וכלה במלחמת העולם השנייה ועד היום – **ראו טבלה 1**.

* מלכה יאיון, מורה לכימיה תיכון ע"ש קציר, רחובות, דוקטורנטית במחלקה להוראת המדעים, מכון ויצמן למדע.



וירוס ה-HIV ומצאתי כי הווירוס רגיש מאוד לנחושת. כך בעצם התחלתי את שיתוף הפעולה עם החברה...בהמשך הצלחנו לגייס מענק מחקר מקרן לינדה וביל גייטס כדי לבדוק את השפעת הנחושת על מניעת העברת HIV באמצעות חלב האם לילוד" (דר' גדי בורקוב).

בוצעו ניסויים במטרה לבדוק את יעילות הבד של "קופרון" שמכיל יוני נחושת, כפי שמתואר בניסוי הבא אשר בדק את יעילות הבד נגד הפטרייה קנדידה אלביקנס - *candida albicans*. בניסוי זה שמו חתיכות בד שנספגו בתמיסה שהכילה כ-40000 פטריות במ"ל באינקובציה ב-37°C לפרקי זמן שונים. לאחר האינקובציה הועברה התמיסה מהבד ל-100 מ"ל תמיסה סטרילית "saline", ולאחר מכן למצע בצלחת פטרי; לאחר פרק זמן מסוים קבעו את מספר הפטריות שגדלו בצלחת. את התוצאות ניתן לראות בגרף 1. ניתן להסיק שככל שזמן האינקובציה של הבד של "קופרון" התארך, כך גדלו פחות פטריות. קשר כזה אינו קיים כאשר האינקובציה נעשתה עם בד רגיל. נתונים אלו מראים שהבד של "קופרון" יעיל נגד פטרייה זו.



איור 1 – יעילות הבד נגד הפטרייה קנדידה אלביקנס - *candida albicans*. הבד של קופרון מורכב מ-10% חוטים שמכילים נחושת חמצנית. הבד ששימש כבקרר היו אותו סוג בד אך אינו מכיל חוטים עם נחושת חמצנית. הבדיקות נערכו ע"י חברת אמיו-לאב, פארק המדע, נס ציונה.

יש להניח כי האיבר הראשון שניזוק במיקרואורגניזמים הללו הוא קרום התא. יוני נחושת עלולים לגרום נזק גם לחלבונים רבים בתוך התא, במיוחד בריכוזים גבוהים, שמיקרואורגניזמים רבים אינם יכולים להתמודד אתם. הפגיעה נעשית ע"י החלפת יוני מתכות אחרות בחלבונים או באמצעות אינטראקציה ישירה עם החלבונים. בשני המקרים יש שינויים בקונפורמציה של החלבון או של האתר הפעיל, וכתוצאה מכך יש עיכוב או נטרול של הפעילות הביולוגית של החלבון. יוני נחושת יכולים לגרום נזק גם על ידי קישור בתוך גדילי הדנ"א וביניהם ובכך לגרום להפרעות במבנה הסליל ולדנטורציה של הדנ"א (DNA). באופן כללי, הפעילות האנטי בקטריאלית של יוני הנחושת מוסברת גם ע"י תהליכי חמצון-חיזור בין יוני Cu^{2+} ובין יוני Cu^{1+} אשר מזרחים יצירה של רדיקאליים הידרוקסיליים אשר פוגעים בליפידים, בחלבונים, ב-DNA או ב-RNA, ובחומרים אחרים בעלי פעילות ביולוגית שזקוקים ליוני הנחושת כדי לפעול. בכל המקרים הללו הפגיעה איננה ספציפית.

לחיידקים ופטריות רבים יש מגננונים שונים על מנת להתמודד עם עודפי הנחושת, אך מעל לסף ריכוז מסוים (המשתנה בין מיקרואורגניזמים) - אין הם יכולים להתמודד עם עומס יוני הנחושת, והם מתים. מגננון הפעולה הלא-ספציפי של יוני הנחושת והעובדה שהנחושת מהווה חלק מכדור הארץ זה מיליוני שנים, מעידים שהסיכוי של חיידקים ופטריות לפתח עמידות בפניה הוא קטן מאוד. זאת להבדיל מאנטיביוטיקה שפועלת באופן ספציפי, וקיימת זמן מועט בכדור הארץ.

עם זאת תרכובות נחושת עלולות להיות רעילות מאוד לדגים ואורגניזמים אחרים. מפגעים סביבתיים כתוצאה מהצטברות משקעים של תרכובות נחושת הובילו לייצור של תרכובות בצורה של תצמידים (chelates), שאינם פעילים ולכן אינם רעילים במים.

מחקרים המוכיחים את יעילות המוצרים של "קופרון"

יעילות הנחושת החמצנית כנגד וירוסים נבדקה לראשונה כנגד וירוס HIV. "בדקתי את ההשפעה של הנחושת המחומצנת על

מוקדם מאוד, לפני יצירת הסיב, על מנת להחדיר את החומר בכל נפח הסיב ולא רק לשטח הפנים שלו, כפי שניתן לראות בצילום של חתך רוחב של הסיב באיור 3. פעולה זו מבטיחה קיום של יוני נחושת בכל הסיב, ולכן גם אם הסיב עובר שחיקה במהלך השימוש והכביסה – תמיד יהיו יוני נחושת על פני השטח של הסיב. בגרביים יש כ-25% חוטי נחושת חמצנית בערכים של 1% נחושת. בגרביים 'חזקים' יותר במובן הרפואי אפשר להגיע ל-3% נחושת. בריכוז כזה חוזק הסיב אינו נפגע.

הוחלט על שימוש ב- Cu_2O ולא בנחושת גפרתית בגלל היותו חומר קשה-תמס, להבדיל מנחושת גפרתית שהיא בעלת מסיסות גבוהה במים. כל המוצרים יכולים לעבור כביסה במכונה בתנאי שלא ישתמשו במרכז שמצפה את הסיבים בשכבת סיליקון ומונע מגע עם האזור הנגוע.



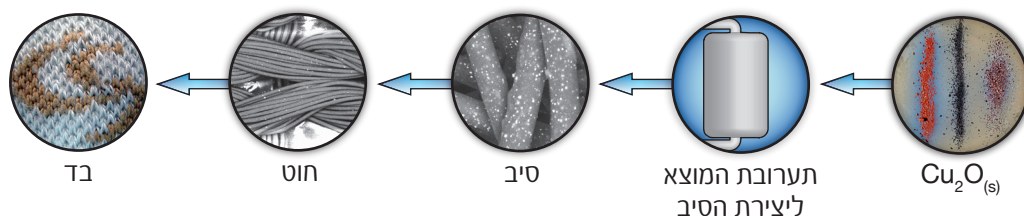
אחת החברות הגדולות ביותר לייצור גרביים בארה"ב ביצעה ניסוי שהוכיח את יעילותן של הגרביים בטיפול בפטרת רגליים. 56 אנשים שסבלו מפטרת אקוטית או כרונית, חלקם סוכרתיים, השתתפו במחקר. ניכר שיפור גדול אצל כולם חוץ מאשר במקרה אחד. ללא קשר לניסוי, הרופא שערך את הניסוי בפטרת שם לב שבמקרים של חולים סוכרתיים, פצעים בעייתיים שלא נרפאו למרות שטופלו במהלך חודשים רבים באמצעים שונים, הבריא או חל בהם שיפור ניכר כתוצאה משימוש בגרביים תוך זמן קצר של מספר שבועות.

עובדה זו חשובה מאחר שידוע שאצל חולים סוכרתיים יש קושי רב לרפא פצעים מסוג זה. לכן הוחלט לבצע ניסוי מבוקר אצל עכברים סוכרתיים. הניסוי העלה ממצא סטטיסטי מובהק שלפיו בחשיפה לתחבושות המכילות נחושת חמצנית הפצעים אצל עכברים אלו נסגרו מהר יותר מאשר בעכברים שטופלו בתחבושות ביקורת ללא נחושת.

לאחרונה החליט צה"ל לרכוש גרביים מחברת "קופרון" לחיילים קרביים. לצד תרומתם במניעת פטרת, בתקשורת מדגישים בעיקר את יכולתם למנוע ריחות לא נעימים בגרביים. מקור הריח הרע בחיידקים שמתרבים ומפיקים חומרים נדיפים מסריחים, שכן בדים הם מצע מעולה לגידול חיידקים. בגרביים של קופרון לא גדלים חיידקים ופטירות, ולכן ריח זה אינו נוצר.

ייצור הסיב שיוצר את מוצרי הטקסטיל

אם כן איך אפשר ליישם את הפעילות המחטאה של הנחושת החמצנית? כיצד היא תבוא במגע עם האזורים שדורשים טיפול? הפיתרון הוא יצירת מוצרי טקסטיל המכילים נחושת חמצנית. הנחושת החמצנית Cu_2O מעורבבת עם הפולימר בשלב



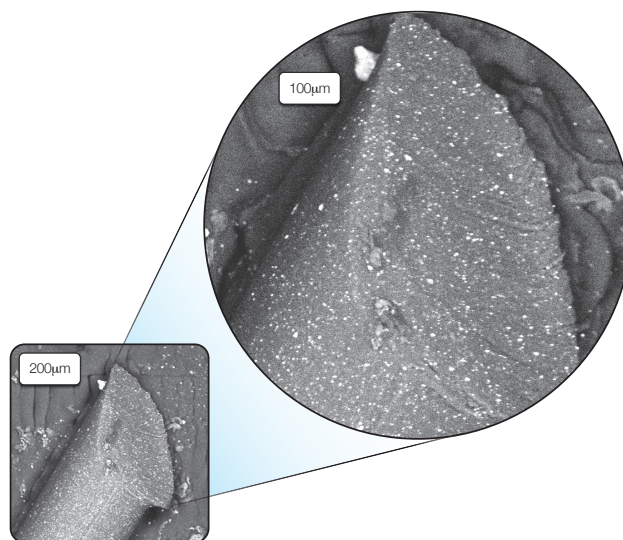
איור 2 - שלבים בייצור "בד קופרון"



בא לענות על צורך: ג'ף גבאי, ממציא הטכנולוגיה, שהקים את "קופרון", הנו מהנדס טקסטיל שחיפש פתרון שיעזור לבנו הסובל מאסטמה. כך הגיע לרעיון של החדרת נחושת חמצנית במוצרי טקסטיל על מנת להרוג את קרדית האבק – חרק מיקרוסקופי שבנו אלרגי אליו ושנפוץ בכל בית ובעיקר במצעים. מאוחר יותר היה ניסיון אישי מוצלח של שימוש פרטני בבד לצורך ריפוי אקנה אצל מתבגר. לשם כך נדרש מגע ממושך בין הבד שמכיל נחושת חמצנית לבין עור הפנים. כך יצרו את הציפית. השיפור שחל בעור לאחר מגע ממושך עם הבד הוביל לביצוע ניסוי מבוקר שהראה שיפור והפחתה של קמטים בעור הפנים בתקופה קצרה יחסית של כארבעה שבועות. בעקבות ממצאים אלו פותחו מסכה לעיניים וגם כפפות לידיים.

החברה שוקדת על הכנסת הטכנולוגיה לאפליקציות שונות בשיתוף פעולה עם חברות בתחומים שונים. בנוסף, החברה ממשיכה לפתח תחומים נוספים, כמו מגן פטמה לשימוש בארצות אפריקה שבהן קיים אחוז גדול של אמהות שנגועות ב-HIV הגורם לאיידס, מגן זה אשר דרכו יונק התינוק את החלב ישירות מהאם שנגועה ב-HIV, אמור להרוג את וירוס ה-HIV.

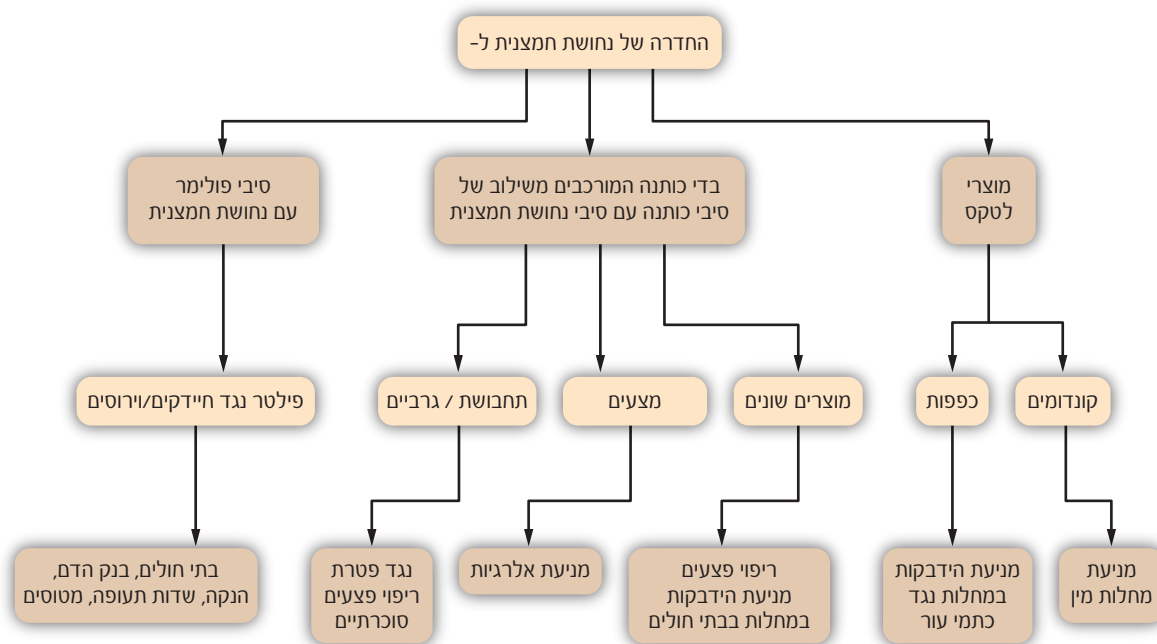
לא יכולנו לסיים את הריאיון בלי לשאול מספר שאלות נוספות.



איור 3 - חתך רחב של סיב "קופרון" בהגדלה של מיקרוסקופ אלקטרוני סורק.

מגוון גדול של מוצרים

המוצרים פותחו בהדרגה במענה לצורך, והושקעו בהם תצפיות וחשיבה רבה. כך הוביל מוצר אחד לאחר. פיתוח המוצר הראשון



איור 4 - מגוון מוצרים פוטנציאליים ושימושיהם

איך אתה מרגיש כאשר מוצר שלכם מתפרסם בזכות העזרה שנתן?

"גאוון מדהימה. היתרון של המעבר מעולם האקדמיה לעולם התעשייה הוא העובדה שאתה רואה **די מהר** שמה שעשית עוזר.... במקרה הזה **לא רק אני פיתחתי את המוצרים, זאת עבודת צוות**".

איזה מסר אתה רוצה למסור לתלמידים שלומדים כימיה?

"למרות שאני ביולוג, ביוכימאי, אני חייב להודות שבסופו של דבר "הכול כימיה" - כל התהליכים מתבססים על כימיה. התהליכים המורכבים, הביוכימיים, הם בעצם מורכבים מתהליכים כימיים יותר פשוטים. במקרה שלנו ב"קופרן", הכימיה הפשוטה של הנחושת היא זו שמקנה את התכונות המיוחדות למוצרים המאוד מגוונים שלנו".

טבלה 1. הנחושת שימשה כחומר חטוי במשך מאות שנים

ארץ	תקופה	שימוש
מצרים לכנען	יציאת מצרים, לא ידוע בדיוק. בערך שנת 1230 לפנה"ס	מזכר בתנ"ך, נחש הנחושת שמשה רבנו בנה במדבר במצוות ה' על מנת להציל את בני ישראל ממגפה שהנחית עליהם אלוהים כעונש.
מצרים העתיקה	2000 לפנה"ס	נחושת שימשה לחיטוי מים ופצעים.
יוון העתיקה	היוונים הקדמונים בתקופתו של היפוקרטס 400 לפנה"ס	השתמשו בנחושת לטיפול במחלות ריאה וגם לטיהור מי שתייה.
הודו	עדיין נהוג	"מים קדושים" הנקראים Gangajal ניתנים להינדיים חסידים כמְנְחָה, מאוחסנים בכלי נחושת, וכך המים נשמרים נקיים.
האימפריה הרומית	27 לפנה"ס 476 אחרי הספירה	כלי בישול מנחושת שימשו את האוכלוסייה כדי למנוע התפשטות של מחלות.
הפיניקים (לבנון, ישראל-כנען)	539 - 1200 לפנה"ס	השתמשו במסמרים ורצועות נחושת בבניית החלק הקדמי של האוניות במטרה לעכב ריקבון של העץ ובכך להגדיל את המהירות ואת יכולת התמרון.
מקסיקו, האצטקים	מאה ה-14 עד המאה ה-16	השתמשו בתחמוצת של נחושת במלאכט לטיפול בבעיות עור.
אמריקה	המאה ה-18 וה-19	החלוצים האמריקניים שנעו מערבה על פני יבשת אמריקה נהגו לשים מטבעות נחושת בחביות העץ הגדולות שבהן אחסנו את המים על מנת לספק מי שתייה במסע הארוך שלהם.
עולם מערבי	במאה ה-18	הנחושת נכנסה לשימוש קליני רחב בעולם המערבי לטיפול במחלות ריאה והפרעות נפשיות.
יפן	מלחמת העולם השנייה 1939-45	חיילים יפנים שמו חתיכות של נחושת בבקבוקי המים שלהם כדי לסייע במניעת דיזנטריה.
אפריקה ואסיה	עדיין	נחושת גפרתית - משמשת לריפוי מחלות עור ופצעים.
NASA - החלליות	מאה ה-20 ו-21	טכנולוגיה לטיהור מים המבוססת על חיטוי באמצעות יוני כסף ונחושת.
כל העולם	החל בשנת 1761	טובלים זרעי דגנים בנחושת גפרתית CuSO_4 כדי למנוע פטריות שמקורן בזרע.
בארצות הברית וצרפת	בסוף המאה ה-19	ריססו גפנים נגד טחב בעזרת תערובת של נחושת גפרתית CuSO_4 ומי סיד ("תערובת בורדו") ובתערובת של נחושת גפרתית CuSO_4 ונתרן פחמתי ("תערובת בורגונדי").
ארצות שונות	מאז 1838	שימור עצים, וגם כמרכיב פעיל במוצרים המונעים היווצרות טחב הגג.
עולם		יוני נחושת חיוניים לגוף, צורכים אותו במאכלים כמו אבוקדו, בוטנים, שוקולד וגם תוספי מזון.