

## ריאיון עם עופר טולדנו, סמנכ"ל המו"פ של החברה

ריאיון וערכה: רותי שטנגר

### מהי הטכנולוגיה שפיתחתם?

הטכנולוגיה שלנו מאפשרת כליאה של חומרים פעילים (תרופות) במטריצות אנאורגניות. פרופ' דוד אבנר מהאוניברסיטה העברית פיתח את הטכנולוגיה בשנות התשעים, וחברת "סול ג'ל" הוקמה בסוף שנות התשעים על ידי מנכ"ל החברה אלון סרי לוי שהיה סטודנט של פרופ' אבנר. הטכנולוגיה היא כימוס (אנקפסולציה) בתוך סיליקה (זכוכית): החומר הפעיל נמצא בליבה, וסביבו דופן סיליקה. זוהי מערכת חדשנית ויעילה להולכת תרופות. אפשר לשלוט בתכונות הדופן ולשלוט, למשל, בקצב השחרור של החומר הפעיל. הסיליקה היא כחומר ביד היוצר: אפשר לייצר אותה בדרגות פורוזיביות שונות ובעוביים שונים. הסיליקה גם מאושרת בעולם לתרופות אורליות ולתרופות לטיפול מקומי, ועובדה זו מקלה על קבלת אישורים לפיתוחים של החברה. טבליות רבות בשוק מכילות סיליקה כמלאן (filler), כי זה חומר אינרטי. זהו יתרון אחד של הסיליקה על פני פולימר אורגני. כמו כן הציפוי בסיליקה מאפשר פרופיל שחרור צר ומדויק מאוד של החומר הכלוא. כאן אין מדובר בפילמור של שרשראות כמו בפולימר אורגני, ולכן הרבה יותר קל לשלוט על מבנה הדופן ועל קצב השחרור.

### אילו מוצרים פיתחתם?

המוצר הראשון שפותח בתחילת שנות ה-2000 הוא כימוס של מסנני קרינה. למסנני קרינה שטח מגע גדול עם העור וריכוזם במוצרים למניעת שיזוף גדולה. לכן שימוש במוצרים שהיו בשוק הביא לכך שמצאו ריכוז גבוה של מסנני קרינה בדם. מסנני הקרינה חייבים להיות על העור, אך היה רצוי שלא יהיו במגע איתו, ולכן כלאנו אותם בתוך סיליקה. הסיליקה שקופה, ולכן השמש חודרת דרך המעטפת השקופה. החלקיקים נמצאים על העור, אך גדולים מכדי לחדור דרך העור.

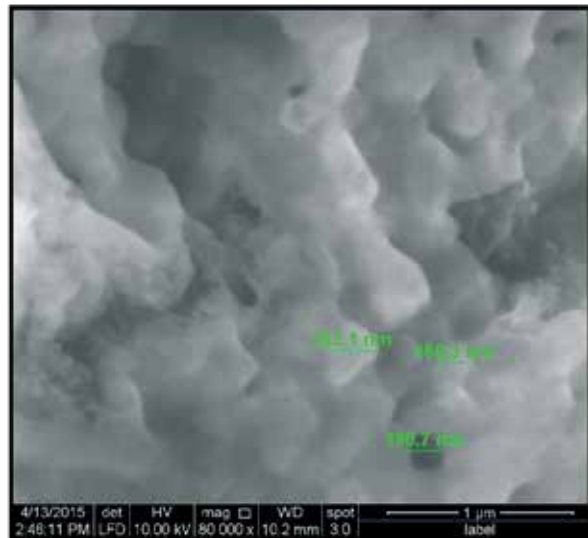
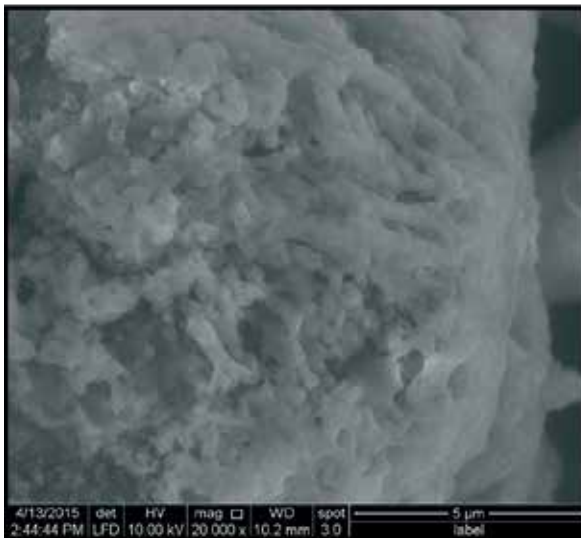
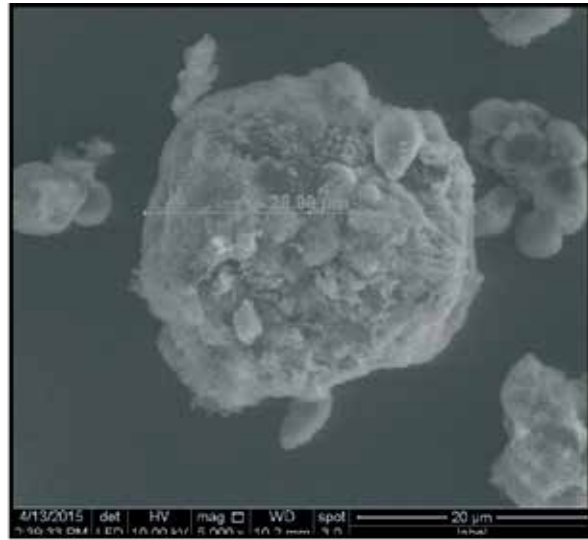
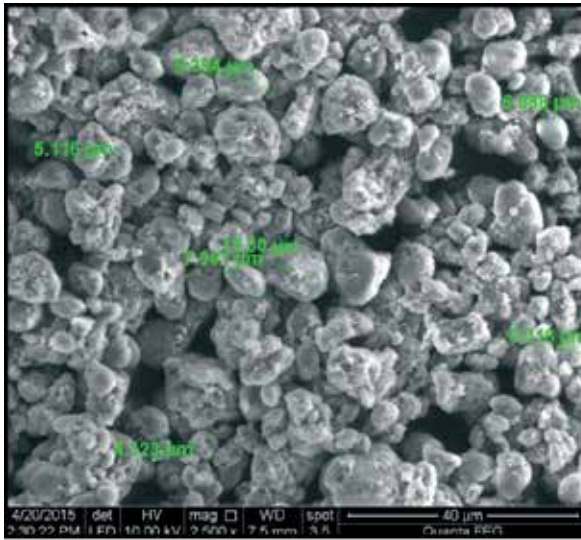
אנחנו ייצרנו את המוצרים הסופיים, והם נמכרו דרך חברת Merck. בסופו של דבר נמכר העסק הזה ל-Merck. ישנם מספר רב של קרמים עם מסנני קרינה של חברות כמו אסתי לאודר ועוד, המכילים מסנני קרינה שיוצרו בטכנולוגיה שלנו. מאות טונות של מסנני קרינה בכימוס יוצרו ב-15 השנים האחרונות.

ב-2007 עברנו לתחום התרופות, לאפליקציות לטיפול מקומי דרמלי: תרופות למחלות עור. התחלנו עם בנזואיל פראוקסיד, תרופה ידועה לאקנה (פצע בגרות). זהו מוצר זול ללא מרשם, אך הטכנולוגיה שלנו משפרת את סבילות העור למוצר ומפחיתה את הגירוי שיוצר הבנזואיל פראוקסיד. חומר זה פעיל גם כנגד מחלת הרוזציה (Rosacea). זהו מעין אקנה של אנשים מבוגרים המתבטא באדמומיות ופצעונים קטנים בפנים. לאנשים מבוגרים שהם בעלי עור דק ורגיש, יש רגישות גבוהה לבנזואיל פראוקסיד. הניסוי הקליני של בנזואיל פראוקסיד הכלוא בתוך הסיליקה הראה כי סבילות החולים לחומר גברה, והם כמעט ולא סבלו מתופעות לוואי. אנחנו בשלבי פיתוח מתקדמים לניסויים קליניים סופיים.

תרופה נוספת שנמצאת בפיתוח מבוססת על שני חומרים, שכל אחד כלוא בכמוסה נפרדת.

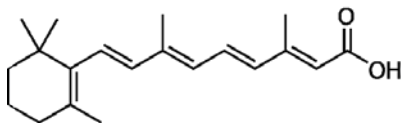
טְרֵטִינוֹאִין (Tretinoin = all-trans retinoic acid), נגזרת של ויטמין A, הוא תרופה נוספת הנפוצה בשימוש לפצע בגרות. השילוב של בנזואיל פראוקסיד וטְרֵטִינוֹאִין הוא מצוין, שכן כל אחד מהם עובד במנגנון שונה לטיפול באקנה. אקנה נגרם על ידי חיידק אנארובי שנמצא תמיד על העור. בגיל ההתבגרות נוצר חֶלֶב רב, והבלוטות בעור נסתמות. נוצרת סביבה שומנית ללא חמצן, ואז החיידק מתרבה היטב וגורם לפצעים. טְרֵטִינוֹאִין יודע לפתוח את זקיקי השערה ובנזואיל פראוקסיד קוטל את החיידק. זהו שילוב סינרגטי. כאשר שני החומרים מעורבבים, בנזואיל פראוקסיד, שהוא מחמצן חזק, מפרק את הטְרֵטִינוֹאִין, ולכן אי אפשר היה לשלב ביניהם. הפתרון המקובל היה להפריד בין שתי התרופות: באחת להשתמש בבוקר ובשנייה - בערב. אנחנו הפרדנו את שתי התרופות לכמוסות נפרדות. זהו השילוב לטיפול מקומי הכי טוב שקיים בשוק.

<sup>1</sup> <http://www.sol-gel.com/>

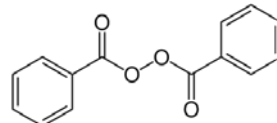


באדיבות חברת סול-גיל

כמוסות של בנזואיל פראוקסיד עטוף בסיליקה. התמונות צולמו בעזרת מיקרוסקופ אלקטרוני סוק (SEM).  
 למעלה משמאל: הגדלה פי 2500; מימין: הגדלה פי 5000; למטה משמאל: הגדלה פי 20,000; מימין: הגדלה פי 50,000.



טרטינואין<sup>3</sup>



בנזואיל פראוקסיד<sup>2</sup>

שני המוצרים נכנסים לפזה השלישית של פיתוח תרופה, ואז יוגשו לאישור FDA. יש לשער שבתוך שנתיים-שלוש הם יימכרו בשוק.

<sup>2</sup> By User: Bryan Derksen [Public domain], from Wikimedia Commons

<sup>3</sup> By Edgar18-1 [Public domain], from Wikimedia Commons

## תוכל להסביר מהי טכנולוגיית סול-ג'ל?

סול-ג'ל הוא התהליך שבו אנו משתמשים ליצירת הסיליקה על פני השטח של חלקיקי התרופה הנמצאים במים. הטכניקה מאפשרת ליצור את המעטפת בטמפרטורת החדר בניגוד להתכה של סיליקה המתרחשת בטמפרטורה גבוהה ופוגעת בחומר הפעיל שהוא חומר אורגני.

בשלב הראשון יוצרים סיליקה מהמונומרים. נוצרים חלקיקים ננומטריים של סיליקה בתמיסה קולואידית שנקראת סול. החלקיקים הננומטריים הם פולימר עם קצוות סילנול  $-Si-OH$ . בשלב השני חלקיקי הסיליקה עוטפים את חלקיקי החומר הפעיל (התרופה). כיצד? ב-pH ניטרלי הסיליקה טעונה מטען חשמלי שלילי. טוענים את החלקיקים של התרופה במטען חיובי בעזרת חומרים פעילי שטח קטיוניים. חלקיקי הסיליקה נמשכים לחלקיקי התרופה הטעונים, נספחים עליהם, ואז נוצרים קשרים בין חלקיקי הסיליקה, ונוצרת מעטפת סביב חלקיקי התרופה - זהו הג'ל. הקשרים הנוצרים הם קשרים קוולנטיים (קשרי דחיסה) בין קבוצות ה-OH- שעל חלקיקים ננומטריים סמוכים. הסיליקה היא הידרופילית, והדופן העוטפת את החומר הפעיל ספוגה במים לכל אורך חיי המוצר.

## כיצד התחיל הרעיון, וכיצד הפכתם את הרעיון לסטרט אפ?

מייסד החברה הוא אלון סרי לוי שעשה דוקטורט אצל פרופ' אבנר. לאחר הפוסט דוקטורט הוא ביקש רישיון מהאוניברסיטה העברית להקים חברה על בסיס הרעיון של פרופ' אבנר.

סול-ג'ל החלה כחברת הזנק (סטרט-אפ) שמומנה מקרנות הון סיכון. גיוס הכסף נערך בשלושה סבבים. עם הכסף שהתקבל מחברת Merck עברנו לנס ציונה וב-2007 חתמנו על הסכם עם חברת תרופות אמריקנית לפיתוח תרופות נגד אקנה - Medicis. ב-2013 נרכשה החברה, הפרויקט נסגר והוחזר לסול-ג'ל. לחברה לא היו משאבים להמשיך את הפיתוח, ומורי ארקין זיהה את הפוטנציאל וקנה את החברה, הזרים עשרות מיליוני דולרים לפיתוח, והחברה הונפקה בנסד"ק. כבר שלוש-ארבע שנים שהחברה אינה חברת הזנק, אלא חברת תרופות לכל דבר.

## אתה כימאי - מה תפקידך בחברה?

אני סמנכ"ל המחקר והפיתוח. עשיתי דוקטורט אצל פרופ' שלמה מגדסי מהאוניברסיטה העברית בתחום של כימיית פני שטח. סיימתי את הדוקטורט בשנת 2008. לאחר מכן עבדתי בחברת מכתשים והייתי אחראי על הפורמולציות.

## מה מעמדה של ישראל בעולם בשילוב טכנולוגיות חדשות בתרופות?

היום קיימים שני כיוונים בפיתוח תרופות: כיוון אחד הוא פיתוח תרופות שהחומר הפעיל בהן חדשני לחלוטין. זה יכול להיות חומר כימי או חומר ביולוגי, והיום זו מסת הפיתוח בביוטכנולוגיה הישראלית.

הכיוון השני - תחום קטן יותר - הוא פיתוח מערכות הובלה של תרופות. תחום זה מפותח פחות בישראל. יש כמה חברות שעוסקות בכך, אך הן עוסקות בעיקר בתרופות אוראליות או בתרופות תוך-ורידיות. סול-ג'ל נכנסה לנישה ריקה של תרופות לטיפול מקומי. הייתה חברה אחת נוספת שעסקה בתחום זה ופיתחה טכנולוגיית מיקרו-ספונג'. אלה הם חלקיקי ספוג שלתוכם מספיגים חומר פעיל. מגבלותיה של מערכת זו הן גדולות בהשוואה למערכת שלנו שנתפרת ספציפית בהתאמה מדויקת לכל מטרה.

איננו מכירים טכנולוגיות מתחרות, ולכן יש פה משהו ייחודי לתעשייה הישראלית - כניסה לשטח תרופות העור. החברות הגדולות בעולם אינן אוהבות תחום זה, כי הוא קטן יחסית ופחות רווחי, ואינו עומד בסדר הגודל של תרופות למחלות לב, קרוהן וכו'. נכנסנו לשדה בלתי חרוש ואנו שולטים בו.