

灰黄霉素的研究进展

朱育菁^{1,2}, 于晓杰¹, 潘志针¹,
陈清西¹, 刘波^{2*}

(1. 厦门大学生命科学学院, 福建 厦门 361005;

2. 福建省农业科学院农业生物资源研究所, 福建 福州 350003)

摘要: 灰黄霉素(Griseofulvin)是从灰黄青霉(*Penicillium griseofulvin*)培养液中得到的一种含氯代谢产物, 是一种非多烯类的抗真菌抗生素。我国目前投产的灰黄霉素产生菌的发酵单位已达世界领先水平, 而且使用原料简单, 产品成本低, 在国际市场上有很强的竞争力。概述了灰黄霉素的研究与应用进展, 包括通过耐前体变株的筛选可获得灰黄霉素高产株; 培养基中氯化物无机盐对该化合物的代谢有较重要的影响; 采用超声波技术进行提取可缩短提取时间, 提高提取率; 由于灰黄霉素的溶解度很低, 可对灰黄霉素的超细化处理做成喷雾剂或缓释药物。灰黄霉素不仅是一种普遍应用于临床治疗皮肤和角质层真菌感染的抗生素, 而且在农业植物保护方面有着良好的应用前景。

关键词: 灰黄霉素; 发酵; 提取; 超细颗粒应用

中图分类号: R 978.5

文献标识码: A

文章编号: 0438-0479(2010)03-0435-05

灰黄霉素(Griseofulvin)是由 Oxford 等从灰黄青霉(*Penicillium griseofulvin*)培养液中得到的一种含氯代谢产物, 分子式为 $C_{17}H_{17}ClO_6$, 分子质量为 352.77 u, 分子结构见图 1, 为白色或类白色结晶性粉末, 无臭, 味微苦, 可溶于丙酮、无水乙醇和二甲基甲酰胺, 但在水中极微溶解, 熔点为 $218 \sim 224\text{ }^{\circ}\text{C}^{[1]}$ 。它是一种非多烯类的抗真菌抗生素, 在临床上用于治疗皮肤癣菌属引起的感染。其作用机理是由于灰黄霉素的结构与鸟嘌呤相似, 能竞争性抑制鸟嘌呤进入 DNA 分子中, 干扰真菌 DNA 合成而抑制真菌的生长; 并且它与微管蛋白结合, 阻止真菌细胞分裂。1958 年开始用于医学临床, 至今灰黄霉素已广泛用于治疗皮肤及角质层的真菌感染, 对红色发癣菌、断发癣菌和疏毛发癣菌等具有强烈的抑制作用^[2]。灰黄霉素不仅是一种普遍应用于临床治疗皮肤和角质层真菌感染的抗生素, 而且在农业植物保护方面有着良好的应用前景。本文概述了灰黄霉素高产株的筛选、发酵和提取工艺、超细颗粒制备以及应用前景和副作用等。

1 灰黄霉素高产株的筛选

灰黄霉素作为一种有效的抗生素, 可以从多种青

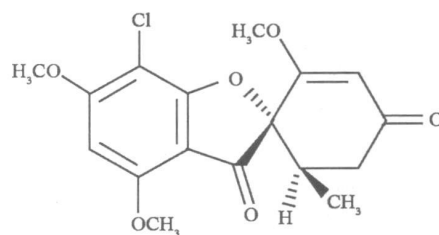


图1 灰黄霉素的结构

Fig. 1 Structure of griseofulvin

霉中发酵获得。在我国, 1960 年中国医学科学院抗生素研究所研究试制灰黄霉素成功。福建师范大学生物工程研究所的吴松刚教授于 1973 年从厦门土壤中分离获得灰黄霉素产生菌(*Penicillium patulum*)野生菌株, 经 18 代人工定向诱变成功获得耐前体(Cl^-)高产变株, 并通过在发酵培养基中提高氯化物浓度, 提高含氯灰黄霉素的发酵效价达到 34.5%, 大大降低生产成本。现今我国已成为世界上最大、唯一的灰黄霉素出口国^[3]。

我国目前投产的灰黄霉素产生菌——耐前体变株 D-756, 发酵单位已达世界领先水平, 而且使用原料简单, 产品成本低, 在国际市场上有很强的竞争力, 但在发酵过程中, 由于灰黄霉素的前体物——氯离子受该菌种耐氯性能的限制, 约有 10% 罐批出现无氯灰黄霉素偏高, 导致熔点下降, 影响产品质量。林琳等以 D-756 为出发菌株, 通过紫外线+氯化锂复合诱

收稿日期: 2009-10-19

基金项目: 福建省自然科学基金(2007J0058); 福建省杰出青年自然科学基金(2009J06010)

* 通讯作者: laepth@163.com

变获得了高度耐氯变株 F-208, 其孢子在含氯化物的固体培养基上仍正常萌发和生长, 摇瓶发酵培养基氯化物浓度提高到 2.0% 时, 其发酵单位较出发菌株提高 12.5%, 同时该菌株仍保持着出发株所具备的优良发酵特性^[4]. 灰黄霉素 F-208 是在野生型 *P. griseofulvum* 3.5190 菌株的基础上经多代诱变育种获得的灰黄霉素高产突变株. 与出发菌株 3.5190 相比, 突变菌株 F-208 不仅灰黄霉素产量高, 而且孢子呈现白色而不是绿色^[5]. 此外, 姜广策等发现一种海洋红树内生真菌 1403, 它与灰黄青霉菌并没有亲缘关系, 但是对其培养, 发现该菌能发酵产生大量的灰黄霉素, 可以作为灰黄霉素新的产生菌^[6].

2 灰黄霉素发酵效价的研究

由于灰黄霉素中含有氯元素, 因此培养基中氯化物无机盐对该化合物的代谢有较重要的影响. 于广成等在灰黄霉素发酵培养基中, 分别用单加 NaCl、单加 KCl 和同时加入 NaCl、KCl 3 种方法提供灰黄霉素生物合成中所必需的 Cl^- , 当提供的 Cl^- 浓度为 0.214 mol/L, 单用 KCl 时灰黄霉素的发酵单位最高, 而单用 NaCl 时, 发酵液中的去氯灰黄霉素含量明显低于其它两种方法^[7]. 沈育芬和吴松刚把发酵培养基中的氯化物浓度提高到 2.0% (质量比), 大米粉量提高到 18% 时, 灰黄霉素耐前体变株——F-1012 发酵单位得到提高^[8].

3 灰黄霉素超声波提取工艺

对灰黄霉素的提取目前工业上采用溶剂连续浸泡干菌体的方法, 溶剂大多为丙酮^[9-11]. 但由于常规提取所需时间较长, 提取率较低, 溶剂用量较大, 有研究采用超声波技术进行提取^[12]. 王宁强等利用超声波的空化作用、热效应、机械作用破坏菌体细胞壁, 使溶剂易于渗透至细胞内, 有效成分更多地转移到溶剂中, 达到缩短提取时间, 提高提取率的目的. 最终确定了超声波提取灰黄霉素的优化工艺条件为: 10 倍量的丙酮为提取溶剂, 功率 300 W, 单次辐射时间 3 s, 提取时间 40 min. 验证实验所得提取率为 85.158%, 超声波循环放大提取实验所得提取率为 87.165%, 表明了该优化工艺条件应用于灰黄霉素的提取是可行的^[13].

4 灰黄霉素溶解度的提高

灰黄霉素具有很低的水溶性, 而低水溶性又会影

响吸收效果, 进而会降低其作为药物的疗效, 因而对其溶解性的研究也变成了很关键的一个环节. Lo 和 Law 根据 Hess 法则, 用一系列的替代途径取代其直接溶解过程, 最终发现, 灰黄霉素溶解过程中的少量能量很难测定, 对升华、融化、气化以及溶解的能量的估计表明高升华能量和相对低的溶解能量是制约灰黄霉素溶解性的主要因素. 基于这些发现, 将灰黄霉素分子固定在高能状态的升华物上, 可以明显提高其在水中溶解性, 而这又可以通过固定微分散的药物分子于亲水的玻璃态载体上来实现. 但是, 到目前为止, 灰黄霉素只能嵌入 PEG 和其它的橡胶聚合物, 而这些物质不能固定微分散的分子以至于无法重结晶^[14]. 虽然通过现有的方程式很难准确计算出灰黄霉素的溶解度, 但可以通过实验的方法测定出其溶解度. 目前国内外灰黄霉素的生产大多采用丙酮作为溶解媒介浸取灰黄霉素干菌体的方法, 因而刘晓峰等通过实验测定其在丙酮中的溶解度, 另外, 基于目前工业生产中采用的丙酮试剂中均含有一定量的水分, 对于水分对丙酮溶解灰黄霉素的影响以及以丙酮为溶剂萃取干菌体时萃取速率的影响进行详细的研究. 研究表明, 采用丙酮与水的混合溶剂的方法可以提高其溶解度. 最终结果, 灰黄霉素在丙酮中的溶解度为 4% 左右, 含 10% 水分的丙酮溶液可以使灰黄霉素在丙酮中的溶解度提高 18% 左右. 但是丙酮含水在一定程度上会降低灰黄霉素从干菌体中溶解的速率^[15].

5 灰黄霉素超细颗粒的制备

药剂学研究表明, 固体药物溶解释放, 机体吸收与生物利用度等都与药剂加工过程中粉体的微细化有密切关系. 由于灰黄霉素的溶解度很低, 对灰黄霉素的超细化处理, 使之达到亚微米级甚至纳米级, 做成喷雾剂或缓释药物, 具有很好应用前景. 传统的微粒化技术如机械粉碎、喷雾干燥、冷冻干燥等的主要缺点是产品易产生热降解和化学降解、溶剂残留等问题, 并且后处理复杂、微粒大小分布不均匀. 近年来, 一般采用超临界快速膨胀过程 (Rapid expansion of supercritical solution, RESS) 制备灰黄霉素^[16]. 胡国勤等以 CO_2 通过 RESS 法制备灰黄霉素, 但灰黄霉素溶解度太低, 导致制备成本太高, 需向 CO_2 中加入夹带剂, 以提高其溶解度^[17]. Reverchon 等测得在 20 MPa 和 323.15 K 时灰黄霉素溶解度为 1.6×10^{-5} mol/L, 并用 CHF_3 作为超临界流体, RESS 法制备灰黄霉素微粒, 但 CHF_3 比较昂贵且不易购买^[18]. Barbara 提出乙醇共

溶的概念,以提高灰黄霉素溶解度^[19]. 近年来报道了关于超临界反溶剂过程(Supercritical anti-solvent, SAS)微粉化灰黄霉素或者制备用生物可降解材料包埋灰黄霉素形成药物微球.SAS法原理是将要制成纳微米粉体的固体(溶质)先溶于有机溶剂中形成溶液,再将该溶液迅速喷洒在超临界流体中,溶质不溶或微溶,溶剂却能互溶,当超临界流体将溶剂反溶后能在极短的时间内使该溶液形成极大的过饱和度,促使溶质以纳米或微米微粒形式析出^[20].

6 灰黄霉素的应用

灰黄霉素作为一种低毒的抗生素,在早期主要用于治疗一系列的真菌感染引起的疾病,包括皮肤病、毛发病和癣病感染.它可以抑制具有壳质细胞壁的致癣真菌,可是对其它真菌、酵母菌、放射菌和细菌并没有作用^[21].头癣是由发癣菌引起的,普遍的治疗方法是口服灰黄霉素.一般口服灰黄霉素治疗头癣需要6~8周的疗程.灰黄霉素在治疗真菌感染病上,有一段长期既有效又安全的历史^[22],因此,现在在美国还是首选的药物.而实际上,包括特比萘酚^[23]在内的一些新药具有更好的适应性,还可以缩短疗程,减少费用.Tanz等通过随机临床试验的整合分析来比较这两种物质对治疗头癣的效果.发现在治疗发癣菌引起的疾病时,特比萘酚具有较好的效力(口服2~4周的效果至少会达到口服6~8周灰黄霉素的效果)^[24].不过在治疗小孢子属引起的疾病时,灰黄霉素具有优势效果.尽管有酮康唑、特比萘酚和伊曲康唑等广谱抗真菌药物的引入,灰黄霉素在治疗头癣应用上的重要性仍未有所减少^[25].作为抗生素治疗真菌引起的癣病只是早期基于对灰黄霉素基本的认识而衍生出来的一种用途.随着对其认识的不断加深,它对代谢的影响机制也不断地明朗起来,相应的在很多方面又有了新的用途.例如,研究发现每天摄入1g剂量的灰黄霉素治疗头癣的同时,蕈样肉芽肿病也被清除.停止用药6个月后,发现蕈样肉芽肿病又会复发,而再次用药后,又被清除^[26].此外,灰黄霉素在治疗痛风也有很好的效果^[27],它的这种作用跟特异性的抑制多核白细胞的趋药性有关^[28].

7 灰黄霉素对哺乳动物代谢的影响机制及副作用

灰黄霉素一般是通过口服的方式服用,它在小肠的第一部分被吸收,当与高脂肪含量的食物共同服用

时,最容易被吸收,以聚乙二醇的固溶液服用时,可以达到最大吸收^[29],而微粉化也可以增加吸收.研究动物口服⁶⁷Cl标记的灰黄霉素后的分布及分泌物,发现被试动物尿液中含有大量的放射性物质,而它们大多又不具有生物活性,并且其中只有少量是灰黄霉素,而6-脱甲基灰黄霉素是灰黄霉素主要的代谢物^[30].灰黄霉素可以强烈地抑制真菌细胞的有丝分裂,而对哺乳动物却只是产生影响纺锤体微管的功能这样轻微的影响.灰黄霉素通过抑制肿瘤细胞系的中心体联合、有丝分裂捕获及随后的细胞死亡来诱导产生多极纺锤体,灰黄霉素对中心体束的抑制并不仅限于有丝分裂过程中的细胞,同样也会发生在处于间期的细胞.总之,灰黄霉素是利用中心体束的肿瘤特异性表型,形成一套可以选择性靶定肿瘤细胞而不伤害健康组织的药物筛选机制^[31].

服用灰黄霉素引起的副作用一般都比较小,也不会引起较严重的后果.它能引起神经系统、肠胃系统及皮肤组织等方面的副作用和不良反应.中央神经系统的副作用有头疼、易忘、暴躁以及做恶梦;肠胃系统的不良反应有恶心、呕吐、腹泻、口干及味觉异常;而皮肤方面包括风疹、固定药物出疹、多形性红斑、中毒性表皮坏死松解症、斑丘疹、斑疹、剥落性皮炎等.另外,还可能导致红斑狼疮的恶化,而含有anti-Ro和anti-La抗体的病人,发生这种恶化的危险更大^[2].此外,还可能有肝功能检验异常、白血球减少症及蛋白尿等副作用.较为严重的是,灰黄霉素在动物模型中具有致癌性和畸形化性.在小鼠中,灰黄霉素可以诱导肝细胞中间丝细胞骨架的改变,以产生跟酒精肝马氏小体相同的小体^[32].目前为止,灰黄霉素只是被用于治疗真菌性疾病,实际上也可以用于治疗扁平苔藓,而上面提到的可以治疗的其它疾病还没有真正实行.同样,灰黄霉素对很多疾病都起作用的机制还并不清楚.大多情况下,灰黄霉素的副作用较小,因而当传统方法治疗上文提到的疾病不起作用,或这些疾病对传统疗法起抵抗作用时,灰黄霉素或许可以提供一个有效的治疗方法.

8 灰黄霉素在农业上的应用前景

在我国,灰黄霉素的应用范围已逐渐扩大到畜牧业、水产及植物真菌性病害的防治等,包括以内服的方式治疗犊牛毛癣,马属动物毛癣和犬的毛癣等;制成药饵喂食,进行鱼类水霉病的预防与防治;加入热猪油中涂抹于蛋壳表面进行鲜蛋的保鲜;用5%~10%灰黄霉素膏剂涂茎部病处防治瓜类枯萎病等^[33-34].但是我

国未能实现灰黄霉素的大规模农用化,其中重要的原因就是在灰黄霉素的水溶性极小,限制了制剂的研制,目前开发的剂型仅包括片剂、软膏、微粉片剂和胶囊剂等,生产成本高,农民难于承受。

农用抗生素是随着医用抗生素的发展而发展起来的。由于成本和性能问题,竞争不过化学农药,以致一直发展缓慢,直到 1963 年日本生产的杀稻瘟菌素 S,才闯过了成本和药害两关,在近千亩水稻田大规模防治稻瘟病取得显著效果。俄罗斯、美国、日本、德国、意大利、印度、丹麦等国已把农用抗生素的研究列入国家重点计划。国外农用抗生素的研究主要从以下 3 个方面着手: 1) 大量筛选新的化合物, 2) 重点改造一些医用抗生素的结构,以增加用途或提高药效, 3) 加强老品种的再开发,以拓宽其用途^[35-36]。但是,我国目前在农业上应用于防治作物真菌性病害的农用抗生素还十分缺乏,除井冈霉素、放线菌酮与庆丰霉素等少数几个抗生素品种外,农用抗真菌抗生素品种稀缺,远远不能满足农业生产的需要,急需开发、推广抗真菌生物农药,因此,研究和应用具有独立知识产权、无公害的生物农药已成为当务之急,而将列入药典并已在国外广泛应用的灰黄霉素进行农用化具有非常广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] Fausther M, Villeneuve L, Cadrin M. Heat shock protein 70 expression, keratin phosphorylation and Mallory body formation in hepatocytes from griseofulvin-intoxicated mice[J]. *Comparative Hepatology*, 2004, 3: 5.
- [2] Finkelstein E, Amichai B, Grunwald M H. Griseofulvin and its uses[J]. *Int J Antimicrob Ag*, 1996, 6: 189-194.
- [3] 李彩虹, 石玲玲, 刘进荣, 等. 灰黄霉素提取液脱色工艺研究[J]. *中国抗生素杂志*, 2009, 34(2): 93-96.
- [4] 林琳, 杨梅, 黄彦彦, 等. 灰黄霉素产生菌耐前体变株 F-208 的选育及其特性的研究[J]. *药物生物技术*, 1995, 2(4): 28-32.
- [5] 李晶, 柯崇榕, 杨欣伟, 等. 灰黄霉素高产变株与出发菌株 18S rRNA 基因序列的比较分析[J]. *福建师范大学学报: 自然科学版*, 2008, 24(3): 77-82.
- [6] 姜广策, 林永成, 周世宁, 等. 中国南海红树林内生真菌 No11403 次级代谢物研究[J]. *中山大学学报: 自然科学版*, 2000, 39(6): 119.
- [7] 于广成, 李相超, 李志刚, 等. 氯离子对灰黄霉素发酵的影响[J]. *中国医药工业杂志*, 2003, 33(12): 587-589.
- [8] 沈育芬, 吴松刚. 灰黄霉素产生菌耐前体变株 F-1012 的选育及其发酵特性[J]. *亚热带植物通讯*, 1994, 23(2): 19-25.
- [9] Yu W H. New edited antibiotic technology[M]. Beijing: Chinese Building Material Publishing House, 1996: 235.
- [10] Hu G Q, Chen H Y, Liu X W, et al. Study on the solubility of griseofulvin in solvent[s][J]. *China Antibiotic*, 2003, 28(2): 74.
- [11] Barbara D G, Patrick J, Pascale S. Anti-solvent and co-solvent effect of CO₂ on the solubility of griseofulvin in acetone and ethanol solutions[J]. *Supercritical Fluids*, 2004, 29(1): 49.
- [12] Zhao B, Wang Y C, Ou Y P. The application of ultrasonic wave in plant extraction[J]. *China Trade Herb Drugs*, 1999, 30(9): 121.
- [13] 王宁强, 岑琴, 周丽莉, 等. 灰黄霉素超声波提取工艺研究[J]. *中国抗生素杂志*, 2007, 32(5): 296-299.
- [14] Lo W, Law S L. Dissolution behavior of Griseofulvin in solid dispersions using polyethylene glycol, talc, and their combination as solid carriers[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1996, 22: 231-236.
- [15] 刘晓峰, 邓修, 沈中华. 提高灰黄霉素溶解度的研究[J]. *中国抗生素杂志*, 1999, 24(6): 417-418, 452.
- [16] 李志义, 李文秀, 刘学武, 等. 超临界反溶剂过程制备灰黄霉素超细微粒[J]. *化学反应工程与工艺*, 2006, 22(2): 62-67.
- [17] 胡国勤, 陈鸿雁, 蔡建国, 等. 灰黄霉素在含共溶剂丙酮的超临界 CO₂ 中溶解度的测定和关联[J]. *中国医药工业杂志*, 2004, 35(2): 81-83.
- [18] Reverchon E, Della P G, Taddeo R, et al. Solubility and micronization of griseofulvin in supercritical CHF₃[J]. *Ind Eng Chem Res*, 1995, 34(11): 4087-4091.
- [19] Barbara D G, Arlette V G, Pascale S. Anti-solvent and co-solvent effect of CO₂ on the solubility of griseofulvin in acetone and ethanol solutions[J]. *J Supercrit Fluids*, 2004, 29(3): 49-57.
- [20] 刘学武, 李志义, 韩冰. 超临界反溶剂法制备超细微粒研究[J]. *现代化工*, 2003, 23: 242-245.
- [21] Dasu V V, Panda T, Chidambaram M. Determination of significant parameters for improved griseofulvin production in a batch bioreactor by Taguchi's method[J]. *Process Biochem*, 2003, 38: 877-880.
- [22] Bennett M L, Fleischer A B, Loveless J W, et al. Oral griseofulvin remains the treatment of choice for tinea capitis in children[J]. *Pediatr Dermatol*, 2000, 17: 304-309.
- [23] Gan V N, Petruska M, Ginsburg C M. Epidemiology and treatment of tinea capitis: ketoconazole vs. griseofulvin[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1987, 6: 46-49.
- [24] Tanz R R, Hebert A A, Esterly N B. Treating tinea capitis: should ketoconazole replace griseofulvin[J]. *Pediatr*, 1988, 112: 987-991.

- [25] Fleece D, Gaughan J P, Aronoff S C. Griseofulvin versus terbinafine in the treatment of tinea capitis: a meta-analysis of randomized, clinical trials[J]. Pediatrics, 2004, 114(5): 1312-1315.
- [26] Slonim R R, Howell D S, Brown H E, Jr. Influence of griseofulvin upon acute gouty arthritis [J]. Arthritis Rheum, 1962, 5: 394-397.
- [27] Bandman U, Norberg B, Simmings G. Griseofulvin inhibition of polymorphonuclear leucocyte chemotaxis in Boyden chambers[J]. Stand J Haematol, 1975, 15: 81-87.
- [28] Rebacz B, Larsen T O, Clausen M H, et al. Identification of Griseofulvin as an inhibitor of centrosomal clustering in a phenotype-based screen[J]. Cancer Res, 2007, 67: 6342-6350.
- [29] Schafer K, Korting M. Pharmacokinetic optimisation of oral antifungal therapy[J]. Clin Pharmacokinet, 1993, 4: 329-341.
- [30] Barnes M J, Boothroyd B. The metabolism of griseofulvin in mammals[J]. Biochem, 1961, 78: 41-43.
- [31] Feinstein A, Sofer E, Trau H, et al. Urticaria and fixed drug eruption in a patient treated with griseofulvin[J]. J Am Acad Dermatol, 1984, 10: 915-917.
- [32] Kolachana P, Smith M T. Induction of kinetochore positive micronuclei in human lymphocytes by the antifungal drug griseofulvin[J]. Mutat Res, 1994, 322(3): 151-159.
- [33] 李国勤, 孙仁寅. 抗动物皮癣菌与螨虫病联合缓释剂研制与应用[J]. 浙江农业学报, 2002, 14(1): 24-27.
- [34] 苏明星, 朱育菁, 刘波, 等. 生物杀菌剂“松刚霉素”对枯萎病病原菌抑制作用的研究[J]. 武夷科学, 2004, 20: 8-12.
- [35] 杨丽荣, 全鑫, 刘玉霞, 等. 农用微生物杀菌剂研究进展[J]. 河南农业科学, 2009(9): 131-134.
- [36] 朱昌雄, 宋渊. 我国农用抗生素的现状与发展趋势探讨[J]. 中国农业科技导报, 2006, 8(6): 17-19.

Research Advances of Griseofulvin

ZHU Yujing^{1,2}, YU Xiaojie¹, PAN Zhizhen¹,
CHEN Qingxi¹, LIU Bo^{2*}

(1. School of Life Sciences, Xiamen University, Xiamen 361005, China;

2. Institute of Agricultural Bioresources, Fujian Academy of Agricultural Science, Fuzhou 350003, China)

Abstract: Griseofulvin is a chlorine-containing metabolite obtained from culture liquid of *Penicillium griseofulvin*. It is a non-polyenes antifungal antibiotic. The fermentation unit of griseofulvin producing strain in China has reached the world advanced level with advantages of simple raw material and low cost, which leads to a strong competitiveness in international market. This paper reviews the research and application advances of griseofulvin, including how to obtain high-producing strain by screening the resistant precursor mutant, the important effect of chlorid inorganic salts in cultural medium on its metabolize, using ultrasonic technique to shorten the extraction time and enhance the extraction ratio. Also, superparticle treatment can be used in produce of griseofulvin to make spray and controlled release drugs due to its low solubility. Griseofulvin is not only an antibiotic being wildly used in the clinic treatment of fungal infections on skin and cuticle, but also having great application potent in the area of agricultural plant-protection.

Key words: griseofulvin; fermentation; extraction; microparticle application