

## **Formulasi Sediaan Granul Mengandung Tepung Cacing Tanah (*Lumbricus Rubellus* Hoffmeister) Serta Uji Aktivitasnya terhadap *Staphylococcus Aureus* dan *Escherichia Coli***

Formulation of Granule Preparation Containing Earthworm (*Lumbricus rubellus* Hoffmeister) Flour and its Activity Test Against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*

<sup>1</sup>Tria Alviana, <sup>2</sup>Gita Cahya Eka Darma, <sup>3</sup>Amila Gadri

<sup>1,2,3</sup>Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Jl. Tamansari No.1 Bandung 40116

email: <sup>1</sup>alvianatria@yahoo.com, <sup>2</sup>g.c.ekadarma@gmail.com, <sup>3</sup>amilagadriapt@gmail.com

**Abstract.** Earthworm (*Lumbricus rubellus* Hoffmeister) was found have therapeutic proteins making many diseases grow, one of which may impede Gram-positive and Gram-negative. The proteins having bacterial effects are lumbricine and other peptide compounds. This study is aimed at producing granular preparations of earthworm (TCT) and its activity test against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. Wet granulation is used to produce granules and disk method for antibacterial activity test. Concentrations used are 1, 5, 10, 15, 20, and 25%. Minimum blocked concentration of TCT in the bacteria is 5%.

**Keywords:** Earthworm (*Lumbricus rubellus*), Granulation, Antibacterial Activity, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*

**Abstrak.** Cacing tanah (*Lumbricus rubellus* Hoffmeister) telah diketahui mengandung protein teurapeutik yang mampu menumbuhkan banyak penyakit salah satunya dapat menghambat bakteri Gram positif dan negatif. Protein yang memiliki efek bakteri tersebut adalah lumbricin dan senyawa-senyawa peptida lainnya. Penelitian ini bertujuan untuk membuat sediaan granul tepung cacing tanah (TCT) sebagai antibiotik alami dan uji aktivitas antibakterinya terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. Granulasi basah digunakan untuk membuat granul dan metode cakram sebagai pengujian aktivitas antibakteri. Konsentrasi yang digunakan adalah 1, 5, 10, 15, 20 dan 25%. TCT pada bakteri tersebut adalah 5%.

**Kata Kunci:** Cacing tanah (*Lumbricus rubellus*), Granulasi, Aktivitas antibakteri, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*

### **A. Pendahuluan**

Cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) adalah salah satu cacing yang dapat menyembuhkan berbagai penyakit dan tergolong dalam kelompok binatang invertebrata (tidak bertulang belakang) yang hidupnya di tanah gembur dan lembab (Palungkun, 2010). Kandungan utama dari cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) yang dapat digunakan sebagai antibakteri yaitu Lumbricin atau senyawa-senyawa peptida yang dapat menghambat bakteri gram positif maupun negatif (Cho *et al*, 1998). Berdasarkan kandungan tersebut pada penelitian ini dibuat bentuk sediaan granul.

Granul merupakan sediaan multiunit berbentuk aglomerat dari partikel kecil obat. Pemberian granul dapat dilakukan dalam bentuk puyer (serbuk terbagi) atau dengan cara memasukkan granul kedalam kapsul gelatin lunak atau dibuat menjadi tablet (Syamsuni, 2006:165-168). WHO merekomendasi penggunaan obat tradisional termasuk herbal dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan dan pengobatan penyakit. WHO juga mendukung upaya-upaya dalam peningkatan, keamanan dan khasiat dari obat herbal (WHO, 2003).

Berdasarkan latar belakang di atas maka dirumuskan permasalahan penelitian yaitu mengetahui konsentrasi tepung cacing tanah yang dapat memberikan aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* serta formulasinya menjadi sediaan granul yang baik. Penelitian ini bertujuan membuat sediaan granul

dari tepung cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) sebagai antibiotik alami. Penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat dan dapat di aplikasikan oleh masyarakat sebagai landasan untuk pembuatan sediaan obat tradisional bahan dasar cacing tanah (*Lumbricus rubellus*).

## B. Landasan Teori

Cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) tergolong ke dalam hewan avertebrata (tidak bertulang belakang) sehingga sering disebut binatang lunak. Cacing tanah termasuk hewan tingkat rendah karena tidak mempunyai tulang belakang (invertebrata). Cacing tanah bersifat hermaprodit karena pada tubuhnya terdapat dua kelamin, yaitu jantan dan betina (Palungkun, 2010). Manfaat cacing tanah umumnya sebagai sumber protein yang kaya, tetapi juga membentuk sumber asam amino esensial, terutama lisin yang ada di banyak bahan makanan pokok (Lourdumary *et al.*, 2012).

Cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) mempunyai berbagai macam aktivitas farmakologi yaitu dapat digunakan sebagai antibakteri, antipiretik, penghancur gumpalan darah, menurunkan tekanan darah tinggi, mengobati stroke, tipes, wasir, eksim, sakit maag, rematik, paru-paru basah, migrain, diare, disentri, dan sebagai bahan kosmetik (Deri dkk, 2015).

Kandungan tepung cacing tanah mempunyai daya antibakteri yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri. Kemampuan cacing tanah dalam menghambat pertumbuhan bakteri karena kandungan zat antibakteri yang terdapat pada cacing tanah (Arifiyanti, 2009). Sebelumnya diperoleh informasi awal bahwa cacing tanah menghasilkan zat pengendali bakteri bernama lumbricin, Lumbricin merupakan peptida antimikroba yang mengandung prolin 15% dan tersusun dari 62 macam asam amino serta mempunyai berat molekul 7,231 kDa (Cho *et al.*, 1998). Lumbricin mempunyai aktifitas antimikroba berspektrum luas, yaitu menghambat bakteri gram negatif, bakteri gram positif dan beberapa fungi (Indrianti, dkk: 2012). Protein yang sangat tinggi pada tubuh cacing tanah itu terdiri atas sembilan asam amino esensial (arginin, histidin, isoleusin, leusin, lisin, metionin, fenilalanin, treonin, dan valin) dan empat asam amino non-esensial (sistin, glisin, serin, dan tirosin). Asam amino yang terkandung dalam tubuh cacing tanah dapat memberikan indikasi bahwa tubuhnya memiliki berbagai jenis enzim yang sangat berguna bagi kesehatan tubuh manusia (Palungkun, 2010).

## Granul

Granul merupakan gumpalan-gumpalan dari partikel-partikel yang lebih kecil, ukuran biasanya antara ayakan 4-12 (Ansel, 1989:212). Proses granulasi dapat dilakukan dengan metode granulasi basah dan granulasi kering. (Syamsuni, 2006).

Tujuan pembuatan granul adalah untuk meningkatkan aliran serbuk dengan jalan membentuknya menjadi bulatan-bulatan atau agregat-agregat dalam bentuk yang beraturan (Syamsuni, 2006).

## C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

### Pengumpulan Bahan dan Determinasi

Bahan Cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) yang digunakan diperoleh dari CV. Bengkelen Agrobisnis, Cimahi Bandung dan selanjutnya dilakukan determinasi di Zoologi, Institut Teknologi Bandung. Tujuan dilakukannya determinasi adalah untuk memastikan kebenaran yang digunakan dalam penelitian ini. Hasil determinasi

menunjukkan bahwa hewan ini adalah cacing tanah (*Lumbricus rubellus*).

### Pengujian Aktivitas Antibakteri

Pengujian ini menggunakan metode difusi agar dengan metode sumuran. Aktivitas antibakteri ditunjukkan dengan adanya zona hambat yang terbentuk di sekitar lubang sumuran pada media yang berisi tepung cacing tanah yang di encerkan dalam dimetilsulfoksida (DMSO). Konsentrasi uji yang digunakan 1, 5, 10, 15, 20 dan 25%. Antibiotik pembanding yang digunakan adalah tetrasiklin yang sudah terbukti digunakan sebagai antibiotik dalam membunuh berbagai bakteri. Pelarut dimetilsulfoksida (DMSO) digunakan karena merupakan pelarut universal dan bersifat melarutkan tepung cacing tanah serta tidak mempunyai aktivitas antibakteri. Hasil pengujian aktivitas antibakteri tepung cacing tanah dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Hasil pengujian tepung cacing tanah terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*

Bahan Uji	Konsentrasi	Rata-rata zona hambat±SD (mm)	
		<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Tepung Cacing Tanah	1%	0	0
	5%	5,46±0,90	5,93±0,50
	10%	6,17±0,33	6,58±0,71
	15%	13,84±0,65	14,17±0,33
	20%	16,95±0,10	17,15±0,52
	25%	17,47±0,11	17,58±0,06
	DMSO	0	0
	Tetrasiklin	23,08±0,58	24,11±0,14

Berdasarkan Tabel 1. dapat diketahui bahwa tepung cacing tanah memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* dengan terbentuknya zona bening pada masing-masing konsentrasi 5% sampai konsentrasi 25% dan juga menunjukkan bakteri *Staphylococcus aureus* lebih besar dari bakteri *Escherichia coli* dengan konsentrasi yang sama. Semakin besar konsentrasi maka semakin besar pula diameter hambatnya, sedangkan pada konsentrasi 1% tidak menunjukkan adanya aktivitas antibakteri.

### Hasil Pengujian Aktivitas Konsentrasi Hambat Minimum (KHM)

Penetapan konsentrasi hambat minimum dilakukan untuk mengetahui konsentrasi minimum dari tepung cacing tanah yang masih memberikan aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. Konsentrasi yang paling rendah 5% masih memberikan daya hambat terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* sehingga dilakukan penurunan konsentrasi menggunakan konsentrasi 5%, 4%, 3%, 2%. Hasil Uji KHM tepung cacing tanah dapat dilihat pada Tabel 2.

**Tabel 2.** Hasil pengujian KHM tepung cacing tanah terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*

Bahan Uji	Konsentrasi	Rata-rata diameter zona hambat ±SD (mm)	
		<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Tepung cacing tanah	2%	0	0
	3%	0	0
	4%	0	0
	5%	5,33±0,78	5,75±0,35

Pada tabel di atas dapat diketahui bahwa KHM tepung cacing tanah terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* sebesar 5% dengan diameter.

### Formulasi Granul yang Mengandung Tepung Cacing Tanah

Pada pembuatan sediaan formulasi granul tepung cacing tanah digunakan sebagai bahan aktif kemudian bahan tambahan yang digunakan adalah CMC-NA, PGA, PVP digunakan pada formulasi sebagai pengikat yang konsentrasinya bervariasi dan pembentuk massa yang dapat dikepal, kemudian amylum digunakan sebagai pengisi, sehingga didapat bobot granul yang diharapkan, kemudian amprotab digunakan sebagai penghancur pada formulasi granul. Pembuatan granul dengan metode granulasi basah, pembuatan granulasi basah secara garis besar dilakukan dengan mencampur zat aktif dengan semua bahan tambahan.

### Evaluasi Granul

Evaluasi granul dilakukan meliputi uji kelembaban, uji sifat alir, uji distribusi ukuran partikel, bobot jenis. Evaluasi granul bertujuan untuk mengetahui kualitas granul yang dihasilkan apakah memenuhi persyaratan sehingga diharapkan akan menghasilkan granul yang baik.

### Kandungan lembab

Tabel 3. Hasil kandungan lembab

Nomor	Uji Kelembaban (%)								
	F 1	F 2	F 3	F 4	F 5	F 6	F 7	F 8	F 9
1	2,8	2,5	2,9	2,5	2,8	2,9	2,5	2,8	2,8
2	2,7	2,7	2,8	2,9	2,6	2,8	2,9	2,4	2,6
Rata - rata	2,75	2,6	2,85	2,7	2,7	2,85	2,7	2,6	2,7

Hasil yang didapat pada ke 9 formula granul yang sudah di uji secara duplo menunjukkan rata-rata kadar air di bawah 3%. Menurut literatur standar nilai kandungan lembab suatu massa granul atau serbuk yang telah menjadi ketentuan agar diperoleh stabilitas yang optimal adalah 1-3% yang dihitung dengan menggunakan alat uji *moisture analyzer*. Jika kandungan lembab pada granul lebih dari 3% dapat mempengaruhi granul media pertumbuhan mikroba pada saat granul dikemas dan akan mempengaruhi stabilitas. Sedangkan apabila kadar air pada granul kurang dari 1% akan mengakibatkan granul menjadi cepat hancur atau rapuh (Lachman, L *et al* 1994).

### Sifat Alir dan Sudut Diam/Istirahat

Tabel 4. Hasil kandungan lembab

Nomor	Hasil Uji Sifat alir (Derajat)								
	F 1	F 2	F 3	F 4	F 5	F 6	F 7	F 8	F 9
1	2,37	2,52	2,1	2,84	2,41	2,15	2,37	2,25	2,25
2	3,7	2,35	2,37	2,48	2,98	2,3	2,98	2,19	2,26
Rata - rata	2,53	2,43	2,23	2,66	2,69	2,22	2,67	2,22	2,25

Kecepatan alir granul sangat penting untuk diketahui karena merupakan parameter yang penting untuk mengetahui kualitas granul. Menurut literatur syarat sifat alir granul yang baik adalah jika waktu yang diperlukan 100 gram granul mengalir kurang dari 10 detik atau 30 gram granul mengalir kurang dari 3 detik. Dengan demikian hasil uji sifat alir menunjukkan granul memiliki sifat alir yang baik.

**Tabel 5.** Hasil uji sudut diam/istirahat

Nomor	Hasil Uji Sudut Istirahat (g/dt)								
	F 1	F 2	F 3	F 4	F 5	F 6	F 7	F 8	F 9
1	27,474	29,984	28,235	29,984	26,565	27,609	28,986	27,474	27,699
2	27,021	29,03	29,205	29,596	29,205	28,678	29,466	27,923	27,203
Rata - rata	27,247	29,507	28,72	29,79	27,885	28,143	29,226	27,698	27,451

Granul akan mengalir baik apabila sudut istirahat terbentuk 30°-40°C (Banker and Anderson, 1986:70). Secara keseluruhan hasil yang didapat sembilan formula memenuhi persyaratan. Menurut literatur jika sudut istirahat yang terbentuk diantara rentang 25-30 granul sangat mudah mengalir (Siregar, C.J.P, 2010). Secara keseluruhan kecepatan alir granul dengan metode sudut diam memenuhi persyaratan, dan tidak mengalami kesulitan pada waktu proses pentabletan karena granul bersifat mudah mengalir.

### Bobot jenis nyata

**Tabel 6.** Hasil penetapan bobot jenis nyata

Nomor	Bobot Jenis Nyata (g/mL)								
	F 1	F 2	F 3	F 4	F 5	F 6	F 7	F 8	F 9
1	0,617	0,649	0,617	0,666	0,574	0,555	0,657	0,561	0,625
2	0,602	0,632	0,625	0,649	0,561	0,561	0,617	0,659	0,666
Rata - rata	0,609	0,64	0,633	0,657	0,567	0,558	0,637	0,61	0,645

Bobot jenis nyata adalah volume yang membesar akibat adanya pori-pori yang menyebabkan volume menjadi membesar atau bobot jenis sebelum pemampatan yang bertujuan untuk melihat berapa banyak bobot granul sebelum dilakukan pemampatan (Siregar, 2010).

### Bobot jenis mampat

**Tabel 7.** Hasil penetapan bobot jenis mampat

Nomor	Bobot Jenis Mampat (g/mL)								
	F 1	F 2	F 3	F 4	F 5	F 6	F 7	F 8	F 9
1	0,724	0,793	0,714	0,781	0,694	0,781	0,781	0,684	0,781
2	0,735	0,819	0,724	0,769	0,684	0,694	0,724	0,746	0,819
Rata - rata	0,729	0,806	0,719	0,775	0,689	0,735	0,752	0,715	0,8

Bobot jenis mampat adalah volume yang mengecil akibat pemampatan sehingga pori-pori yang terbentuk sedikit atau kecil. BJ mampat bertujuan untuk melihat kemampuan mengurangi volume dibawah tekanan (Siregar, 2010).

### Bobot jenis sejati

**Tabel 8.** Hasil penetapan bobot jenis sejati

Nomor	Bobot Jenis Sejati (g/mL)								
	F 1	F 2	F 3	F 4	F 5	F 6	F 7	F 8	F 9
1	1,406	1,013	1,477	2,532	0,891	1,459	0,958	1,013	1,686
2	1,523	0,82	2,219	2,388	0,898	1,537	1,306	1,537	1,611
Rata - rata	1,465	0,916	1,848	2,61	0,895	1,498	1,132	1,275	1,649

Dengan diketahuinya bobot jenis sejati maka akan mempermudah dalam proses pembuatan formulasi sediaan (Voigt, 1994). Bobot jenis sejati merupakan perbandingan antara massa dan volume zat padat tanpa pori dan tanpa ruang rongga.

Pengukuran dilakukan dengan menggunakan metode piknometer.

### Kadar Pemampatan

**Tabel 9.** Kadar Pemampatan

Nomor	Kadar Pemampatan (%)								
	F 1	F 2	F 3	F 4	F 5	F 6	F 7	F 8	F 9
1	14,814	18,181	13,58	17,333	17,241	17,777	15,789	17,977	20
2	18,072	18,987	13,75	15,584	17,977	19,101	14,814	18,292	18,666
Rata - rata	16,443	18,584	13,665	16,458	17,609	18,439	15,301	18,134	19,333

Uji kadar pemampatan bertujuan untuk melihat daya alir dari granul. Kadar pemampatan akan berpengaruh pada saat akan dibuat menjadi tablet. Hasil yang didapat pada ke 9 formula granul setelah diuji secara duplo, persen kadar mampat kurang dari 20%. Menurut literatur jika kadar mampat kurang dari 20% maka granul mudah mengalir. (Nokhodchi, A. 2005) Jadi, semua data pengujian menunjukkan bahwa daya alir granul baik dan memenuhi syarat (Lachman, L *et al* 1994).

### Distribusi Ukuran Partikel atau Granulometri

**Tabel 10.** Distribusi Ukuran Partikel atau Granulometri

Nomor	Ayakan	Hasil Distribusi Ukuran Partikel (%)								
		F 1	F 2	F 3	F 4	F 5	F 6	F 7	F 8	F 9
1	16	0,274	35,928	44,124	0,252	32,55	47,38	0,246	0,25	45,12
	20	47,78	53,78	43,13	46,58	50,344	42,124	44,5	44,371	41,52
	40	6,242	4,24	4,83	41,08	10,24	4,102	4,712	6,156	5,45
	60	6,922	2,368	2,41	9,092	4,246	2,764	43,8	4,084	3,1
	80	35,28	2,064	1,51	2,504	2,144	0,784	1,65	2,246	0,1702
	100	1,85	0,044	1,01	0,086	0,172	0,16	3,25	0,026	0,462
2	16	0,123	32,55	45,102	0,504	30,632	45,08	0,312	0,55	44,124
	20	45,28	50,344	43,502	8,472	51,02	42,91	46,56	44,756	42,11
	40	5,122	10,24	4,242	43,75	8,102	4,51	43,04	1,86	4,83
	60	2,812	4,246	3,1	44,24	4,41	2,274	2,45	4,246	3,21
	80	38,18	2,144	1,902	2,204	2,304	1,05	0,546	5,246	1,204
	100	1,46	0,172	1,252	0,102	2,046	0,15	4,25	0,52	0,21

Granulometri bertujuan untuk melihat distribusi atau ketersebaran granul sehingga diharapkan ukuran granul berdekatan. Hasil yang didapat dari ke 9 formula yang sudah distribusi ukuran partikel atau granulometri secara duplo menunjukkan bahwa formulasi dengan pengikat 1% dan 3% berdekatan namun tidak merata karena yang digunakan pengikat konsentrasinya terlalu kecil. Sedangkan pada pengikat 5% pada formulasi 3, 6, 9 granul baik dimana menurut literatur pada ayakan mesh nomor 16 dan 20 setelah ditimbang granul yang terdapat di masing-masing mesh tersebut lebih dari 40% dari jumlah yang dimasukkan ke dalam alat granulometer. Hasil ini menunjukkan bahwa metode granulasi yang dilakukan baik, dikarenakan sebaran yang paling banyak hendaknya ada pada rentang lebih dari 40% pada ayakan mesh nomor 16 dan 20. Jika perolehan sampel granul lebih dari 40% pada ayakan mesh nomor 80 dan 100 maka metode granulasi atau formulasi yang dilakukan tidak baik sebab lebih banyak yang berbentuk serbuk (Siregar, C.J.P, 2010).

Sehingga dapat disimpulkan bahwa pada formulasi dengan pengikat semakin meningkat konsentrasinya semakin baik pembentukan granulnya, sedangkan untuk pengikat pada konsentrasi terendah pun telah dapat menghasilkan granul yang baik.

### Uji Aktivitas Sediaan Granul

**Tabel 11.** Uji Aktivitas Sediaan Granul *Staphylococcus aureus*

Bahan Uji	Rata-rata zona hambat±SD (mm)								
	F 1	F 2	F 3	F 4	F 5	F 6	F 7	F 8	F 9
Formulasi Sediaan Granul	4,46±0,91	3,63±0,21	5,15±0,63	4,84±0,65	2,61±0,19	4,23±0,15	3,25±0,86	3,95±0,70	3,66±0,45

**Tabel 12.** Uji Aktivitas Sediaan Granul *Escherichia coli*

Bahan Uji	Rata-rata zona hambat±SD (mm)								
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
Formulasi Sediaan Granul	4,01±0,50	3,42±0,90	4,48±0,04	3,39 ± 0,50	2,48 ± 0,34	3,32 ± 0,51	2,99±0,38	3,27±0,66	3,83±0,40

Pada penelitian ini diketahui bahwa ke 9 formulasi setelah dilakukan sediaan granul tepung cacing tanah masih dapat menghambat bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* dilihat dari zona bening yang terbentuk. Zona hambat yang kecil dapat dikarenakan adanya zat tambahan sehingga mengurangi konsentrasi pada tepung.

#### D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, Tepung cacing tanah memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*, dan *Escherichia coli*. Konsentrasi hambat minimum tepung cacing tanah pada bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* terdapat pada konsentrasi 5% dan pada sediaan granul.

#### Daftar Pustaka

- Ansel, Howard C,(1998) *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Universitas Indonesia, Jakarta, hal.212
- Cho, et al.(1998). *Lumbricin I, a novel proline-rich antimicrobial peptide from the earthworm: purification, cDNA cloning and molecular characterization*, *Biochimica et Biophysica Acta*, South Korea : 68
- Deri, Inda Rahayu, dkk (2015). *Isolasi dan Karakterisasi Senyawa Alkaloid dari Cacing Tanah (Lumbricus Rubellus Hoffmeister)*, ISSN 2460-6472, Bandung: 436
- Indrianti, Gustina., dkk (2012). *Pengaruh Air Rebusan Cacing Tanah (Lumbricus rubellus) Terhadap Pertumbuhan Bakteri Escherichia coli*, ISBN 978-602-9115-20-8, Medan: 108-109
- Lachman, L, Lieberman, H, A. (1994). *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, Edisi III, Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta:643 – 645
- Lourdumary, A.S Bhorgin et al, (2012). *Nutritional Evaluation of Earthworm Powder (Lampito mauritii)*, *Journal of Applited Pharmaceutical Science* Vol.3, India: 81
- Nokhodchi, A. (2005). *An Overview of The Effect of Moisture on Compaction and Compression*. *Pharmaceutical Technology*, London:46-66
- Palungkun, R. (2010). *Usaha Ternak Cacing Tanah Lumbricus rubellus*. Penebar Swadaya, Jakarta.
- Siregar, C.J.P. and Wikarsa S. (2010). *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet*, Jakarta.
- Syamsuni, H. A., 2006. *Ilmu Resep*. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Voigt, R. (1994). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Edisi 5, Universitas Gadjah Mada Press, Yogyakarta:170