

Kelarutan dan Aktivitas Antimalaria Ko-Kristal Pirimetamin-Ibuprofen

Solubility and Antimalarial Activity of Pyrimethamin-Ibuprofen Co-Crystal

Fikri Alatas¹, Faizal Hermanto^{2*}, Fitria Hanako¹

¹Bagian Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani
Jl. Terusan Jenderal Sudirman, Cimahi 40531, Indonesia

²Bagian Farmakologi & Toksikologi, Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani
Jl. Terusan Jenderal Sudirman, Cimahi 40531, Indonesia

*Corresponding author email: faizalhermanto@gmail.com

Received 15-09-2020

Accepted 08-12-2020

Available online 31-12-2020

ABSTRAK

Pirimetamin merupakan salah satu obat antimalarial yang memiliki kelarutan rendah, sehingga menjadi masalah dalam ketersediaan hayatinya. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuat ko-kristal pirimetamin-ibuprofen dan mengetahui pengaruhnya terhadap kelarutan dan aktivitas antimalarial pirimetamin secara *in vivo*. Ko-kristal pirimetamin-ibuprofen dibuat dengan metode penggilingan basah, yaitu dengan cara menggiling campuran ekimolar kedua komponen dengan penambahan beberapa tetes campuran pelarut aseton-metanol (1:1). Serbuk hasil penggilingan dikarakterisasi dengan metode *powder X-ray diffraction* (PXRD) dan *differential scanning calorimetry* (DSC), dan kelarutannya diuji di dalam air. Metode Peters digunakan untuk pengujian aktivitas antimalaria dengan menggunakan mencit terinfeksi *Plasmodium berghei*. Kelompok mencit terdiri dari kelompok kontrol negatif (NaCMC 0,5%), kelompok kontrol positif (pirimetamin 3,25 mg/kgbb), dan kelompok uji (ko-kristal pirimetamin-ibuprofen setara 3,25 mg/kgbb pirimetamin). Parameter persentase parasitemia dan persentase hambatan pertumbuhan parasit dihitung berdasarkan apusan darah yang diamati setiap hari selama empat hari. Hasil karakterisasi dengan PXRD dan DSC menunjukkan terbentuknya ko-kristal pirimetamin-ibuprofen. Kelarutan pirimetamin setelah dibentuk ko-kristal adalah 9,5 kali lipat daripada pirimetamin murni. Persen parasitemia pada kelompok kontrol negatif, pirimetamin murni dan ko-kristal pirimetamin-ibuprofen pada hari kedua secara berurutan sebesar 6,4%, 0,37%, dan 0% yang menunjukkan peningkatan aktivitas antimalaria akibat pembentukan ko-kristal. Hasil penelitian dapat disimpulkan, bahwa pirimetamin dapat membentuk ko-kristal dengan ibuprofen yang dapat meningkatkan kelarutannya dan berdampak peningkatan aktivitas antimalarial pirimetamin secara *in vivo* pada mencit.

Kata kunci: antimalaria, ibuprofen, kelarutan, pirimetamin, *solvent-drop grinding*.

ABSTRACT

Pyrimethamine is one of the antimalarial drugs which has low solubility, so it becomes a problem in its bioavailability. The purpose of this study was to prepare pyrimethamine-ibuprofen co-crystal and to determine their effect on the solubility and in vivo antimalarial activity of pyrimethamine. The pyrimethamine-ibuprofen co-crystal was prepared by wet grinding method, namely by grinding the equimolar mixture of the two components with the addition of a few drops of the acetone-methanol (1:1) solvent mixture. The milled powder was characterized by powder X-ray diffraction and differential scanning calorimetry (DSC) methods, and its solubility was tested in water. The Peters method was used for anti-malarial activity test using mice infected with Plasmodium berghei. The mice group consisted of a negative-control group (NaCMC 0.5%), a positive-control group (pyrimethamine 3.25 mg/kgbb), and test-group (pyrimethamine-ibuprofen co-crystal equivalent to 3.25 mg/kg of pyrimethamine). Parameters of parasitemia percentage and parasite growth inhibition percentage were calculated based on blood smears that were observed every day for four days. The results of characterization by powder X-ray diffraction and DSC showed the formation of pyrimethamine-ibuprofen co-crystal. The solubility of pyrimethamine after being co-crystallized was 9.5 times than pure pyrimethamine. The percentage of parasitemia in the control group, pure pyrimethamine, and pyrimethamine-ibuprofen co-crystal on the second day were 6.4%, 0.37%, and 0%, respectively, which showed an increase in antimalarial activity due to the formation of co-crystal. The results of this study concluded that pyrimethamine could form co-crystals with ibuprofen, which can increase its solubility and increase the in vivo antimalarial activity of pyrimethamine in mice.

Keywords: antimalarial, ibuprofen, pyrimethamine, solubility, solvent-drop grinding.

Pendahuluan

Salah satu obat antimalaria yang saat ini masih sering digunakan adalah pirimetamin yang diketahui bekerja menghambat enzim *dihydrofolate reduktase* (DHFR). Meskipun obat ini memiliki permeability yang baik, namun kelarutannya yang buruk menyebabkan ketersediaan hayatinya menurun.

Berbagai pendekatan dilakukan untuk meningkatkan kelarutan obat-obatan, yang mengarah kepada peningkatan bioavailabilitasnya, antara lain pengurangan ukuran partikel obat, pembentukan dispersi padat, kompleksasi, pembentukan garam,

nanopartikel, *self-emulsifying drug delivery system* (SEDDS), penambahan ko-solvent, nano-suspensi dan emulsi serta ko-kristal (Kumar & Nanda, 2017). pKo-kristal dikenal sebagai gabungan dua atau molekul netral yang membentuk struktur kristal baru yang terikat dalam kisi kristal melalui interaksi non-kovalen pada perbandingan stoikiometrik tertentu (Qiao et al., 2011). Ko-kristalisasi dapat mengubah sifat fisikokimia bahan aktif farmasi, termasuk kelarutan, stabilitas, laju disolusi, dan bioavailabilitas. Kunci utama di dalam pembentukan ko-kristal adalah adanya ikatan hidrogen yang terbentuk antara

bahan aktif farmasi dengan bahan aktif farmasi lain atau dengan eksipien (Mirza et al., 2008).

Pembentukan kokristal atau ko-kristalisasi mengharuskan bahan zat aktif dan bahan pembentuk ko-kristal atau koformer memiliki gugus-gugus yang mampu memberikan atau menerima ikatan hidrogen, sehingga mampu membentuk suatu ko-kristal. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kelarutan dari modifikasi kristal pirimetamin dengan asam fumarat (Peratiwi et al., 2016). Pada penelitian ini telah dilakukan pembentukan ko-kristal antara pirimetamin dan obat analgetik-antipiretik ibuprofen. Kokristal yang terbentuk antara dua bahan aktif farmasi sering disebut sebagai *multi-drug co-crystals* (MDCs). Pembentukan MDCs sudah mulai banyak diteliti sebelumnya pada beberapa bahan aktif farmasi, antara lain teofilin-asetosal (Darwish et al., 2018), apremilast-asetosal (Wang et al., 2018), dan lamotigrin-fenobarbital (Kaur et al., 2017). MDCs sudah mulai banyak diminati oleh industri farmasi, karena selain dapat meningkatkan sifat fisikokimia bahan aktif farmasi tunggal, juga dapat meningkatkan efek terapi secara sinergis (Darwish et al., 2018). Penelitian ini terbatas pada pengaruh pembentukan ko-kristal pengujian kelarutan dan aktivitas antimalarial dari pirimetamin dan belum menyajikan pengaruhnya terhadap kelarutan dan aktivitas analgetik-antipiretik dari

ibuprofen. Penelitian ini bertujuan untuk membuat ko-kristal pirimetamin-ibuprofen dan mengetahui pengaruhnya terhadap kelarutan dan aktivitas antimalaria pirimetamin.

Metode Penelitian

Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah mortar, lumpang, powder X-ray diffractometer (Panalytical Empyrean), differential scanning calorimeter (Shimadzu DSC-60 plus), mikroskop polarisasi (Olympus BX-53), spektrofotometer ultraviolet-sinar tampak (Shimadzu UV-1800), kamera optilab advance plus, dan alat-alat gelas lain.

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini antara lain, pirimetamin (Jintan Xinda Pharmaceutical and Chemical Co. Limited, Jiangsu, Tiongkok), ibuprofen (Kimia Farma, P.T), aseton, metanol natrium hidroksida, asam hidroklorida, dan asam asetat diperoleh dari PT. Merck, Indonesia.

Mencit yang digunakan adalah mencit jantan *Swiss webster* yang diperoleh dari PT. Biofarma.

Untuk uji aktivitas antimalaria parasit yang digunakan adalah *Plasmodium berghei* ANKA yang diperoleh dari Laboratorium Malaria, Fakultas Farmasi Universitas Jenderal Achmad Yani.

Jalannya penelitian

1. Pembuatan ko-kristal pirimetamin-ibuprofen secara penggilingan basah

Campuran ekimolar pirimetamin (249 mg) dan ibuprofen (206 mg) digiling secara bersamaan selama 15 menit di dalam mortar sambil ditambahkan beberapa tetes campuran pelarut aseton-metanol (1:1). Serbuk kering hasil penggilingan kemudian dikarakterisasi dengan PXRD dan DSC.

2. Karakterisasi hasil penggilingan dengan PXRD

Sebanyak kira-kira 500 mg serbuk hasil penggilingan ditempatkan di dalam wadah kaca, diratakan, dan ditempatkan pada instrumen difraktometer sinar-X serbuk. Sampel dipindai dengan laju pemindaian 2°/menit pada rentang 5-45°. Hal yang sama juga dilakukan pada serbuk pirimetamin dan ibuprofen murni.

3. Karakterisasi hasil penggilingan dengan DSC

Masing-masing sebanyak 2-8 mg serbuk hasil penggilingan, pirimetamin, dan ibuprofen murni dimasukkan ke wadah *aluminum pan* dan ditutup rapat. Sampel ditempatkan pada instrumen DSC (Shimadzu DSC-60 plus) dan dipindai pada rentang suhu 30-250°C dengan kecepatan pemindaian 10°C/menit.

4. Pengamatan morfologi kristal campuran pirimetamin-ibuprofen

Sebanyak masing-masing 1-3 mg pirimetamin, ibuprofen, dan campuran ekimolar pirimetamin-

ibuprofen (1:1) ditempatkan di atas kaca objek dan ditetesi dengan campuran pelarut aseton-metanol (1:1). Setelah pelarut menguap diamati masing-masing morfologi atau habit kristal terbentuk menggunakan mikroskop polarisasi.

5. Uji kelarutan

Sebanyak kurang lebih 50 mg pirimetamin murni dan hasil penggilingan dimasukan ke dalam vial yang berisi lima mL air. Vial-vial tersebut dikocok selama 24 jam di pengocok orbital dengan kecepatan 250 putaran per menit. Hasil pengocokan disaring dan dianalisis kadar pirimetaminnya secara spektrofotometri ultraviolet derivatif pertama pada panjang gelombang *zero-crossing* ibuprofen (284 nm).

6. Uji aktivitas antimalaria secara in vivo

Aktivitas antimalaria secara *in vivo* dilakukan menurut metoda Peters (Ryley & Peters, 1970). Mencit *Swiss webster* diinokulasi dengan *P. berghei* ANKA sebanyak 1×10^6 secara intraperitoneal, mencit yang telah positif terinfeksi *P. berghei* ANKA kemudian di kelompokkan pada hari ke-0 (H0) secara acak dan dibagi menjadi tiga kelompok setiap kelompok terdiri dari 6 mencit. Kelompok kontrol negatif diberikan suspensi Na CMC 0,5%, kelompok kontrol positif diberikan suspensi pirimetamin murni 3,25 mg/kg bb dan kelompok uji diberi suspensi pirimetamin-ibuprofen setara 3.25 mg/kg BB pirimetamin. Seluruh mencit diberikan obat selama 4 hari (H1-H4) secara per oral. Pengamatan penelitian

meliputi persen parasitemia dan persen hambatan pertumbuhan parasit. Pembuatan apusan darah tipis dengan cara mengambil darah setiap hari dari ekor mencit untuk diperiksa persen parasitemia hingga hari ke empat. Perhitungan persentase parasitemia *P. berghei* dihitung terhadap jumlah eritrosit yang terinfeksi setiap 1000 eritrosit dibawah mikroskop dengan bantuan minyak imersi. Data parasitemia dianalisis menggunakan *one way* ANOVA (SPSS Versi 24) pada batas kepercayaan 0,95 ($\alpha=0,05$). Seluruh penggunaan hewan dalam pengujian aktivitas antimalaria secara *in vivo* telah disetujui oleh Komite Etik Fakultas Farmasi Universitas Jenderal Achmad Yani (6020/KEP-UNJANI/V/2019).

Hasil dan Pembahasan

Pembuatan ko-kristal dilakukan dengan metode penggilingan basah (*solvent-drop grinding*). Penambahan pelarut saat penggilingan dapat memungkinkan terbentuknya bibit-bibit ko-kristal kecil yang kemudian dapat meningkatkan tingkat keberhasilan terbentuknya ko-kristal (Jones et al., 2006). Selain itu, metode penggilingan basah memiliki keunggulan lain dibanding dengan metode pelarutan, yaitu lebih hemat biaya dan ramah lingkungan karena penggunaan pelarut dengan jumlah yang sedikit (Qiao et al., 2011). Peningkatan secara signifikan tingkat keberhasilan pembentukan ko-kristal dengan penggilingan dapat dicapai dengan penambahan sedikit pelarut yang cocok, yaitu pelarut yang

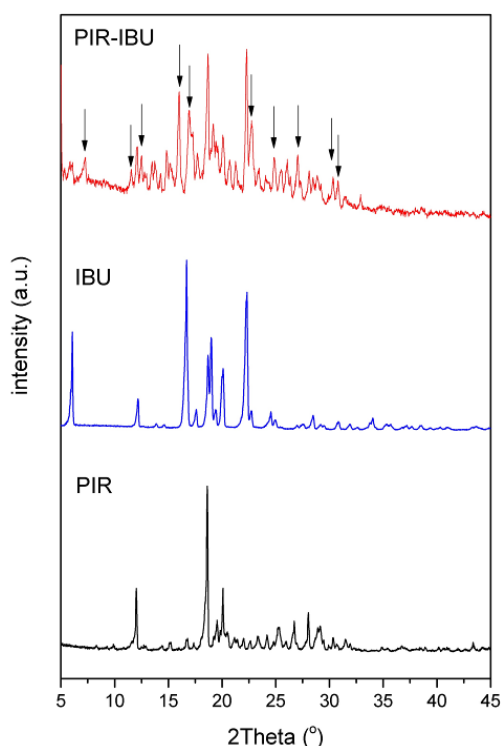
digunakan dapat melarutkan masing-masing pembentuk ko-kristal. Pada penelitian ini digunakan pelarut campuran aseton-metanol (1:1), karena pirimetamin larut di dalam aseton dan sukar larut di dalam methanol, begitupula sebaliknya ibuprofen larut dalam metanol, namun sukar larut dalam aseton.

Terbentuknya ko-kristal dapat ditandai adanya puncak baru ataupun hilangnya puncak-puncak masing-masing komponen pembentuknya pada difraktogram sinar-X serbuk hasil penggilingan yang dibandingkan dengan difraktogram komponen-komponen murninya (Chieng et al., 2011). Pola PXRD hasil penggilingan berbeda dengan pola PXRD pirimetamin dan ibuprofen murni, yang mana ditandai dengan terbentuknya puncak-puncak baru pada sudut 2θ 7,2, 11,5, 12,5, 16,0, 16,9, 22,8, 24,8, 27,0, 30,3, dan 30,8° seperti ditunjukkan pada Gambar 1.

Analisis termal dengan DSC merupakan analisis cepat untuk mengkarakterisasi pembentukan ko-kristal (Lu et al., 2008). Metode yang digunakan untuk mengetahui pembentukan ko-kristal adalah dengan menganalisis perubahan titik leleh pada termogram DSC setelah pembuatan ko-kristal. Titik leleh yang paling umum dari ko-kristal adalah antara atau di bawah titik leleh kedua komponen pembentuk ko-kristal (Batisai et al., 2014). Gambar 2 menunjukkan termogram DSC pirimetamin dan ibuprofen masing-masing memiliki satu transisi endotermik yang merupakan titik lebur dari kedua

zat tersebut, yaitu 243,3°C (titik lebur pirimetamin dan 77,9°C (titik lebur ibuprofen)

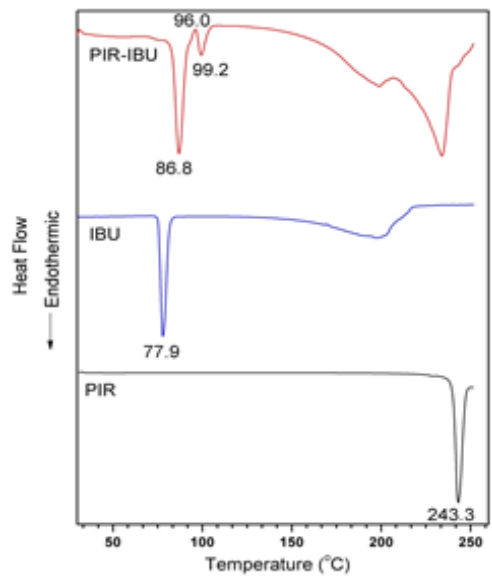
Sedangkan termogram hasil penggilingan menunjukkan adanya dua transisi endotermik dan satu transisi eksotermik. Transisi endotermik tajam pada suhu 86,8°C merupakan titik lebur ko-kristal pirimetamin-ibuprofen. Transisi eksotermik pada 96°C diduga terjadi kristalisasi pirimetamin menjadi bentuk padatan baru setelah ko-kristal melebur, sementara transisi endotermik pada 99,2°C merupakan titik lebur dari kristal pirimetamin yang terbentuk tersebut.



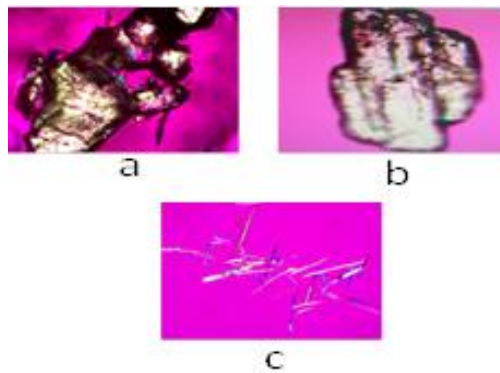
Gambar 1. Difraktogram sinar-X serbuk dari pirimetamin (PIR), ibuprofen (IBU), dan ko-kristal pirimetamin-ibuprofen (PIR-IBU)

Pengamatan morfologi kristal dengan menggunakan mikroskop polarisasi dilakukan untuk melihat adanya perbedaan morfologi (habit) kristal dari ko-kristal yang terbentuk dengan habit kristal pirimetamin dan ibuprofen murni setelah direkristalisasi di dalam pelarut campuran aseton-metanol (1:1). Hasil rekristalisasi menunjukkan adanya perbedaan habit kristal antara campuran pirimetamin-ibuprofen dengan pirimetamin dan ibuprofen murni. Pirimetamin dan ibuprofen memiliki bentuk kristal seperti bongkahan besar, sedangkan ko-kristal yang terbentuk memiliki bentuk kristal jarum yang jauh lebih kecil. Perbedaan habit Kristal ini dapat mengindikasikan terbentuk ko-kristal pirimetamin-ibuprofen. Morfologi ko-kristal pirimetamin-ibuprofen dan kedua komponen pembentuknya ditampilkan pada Gambar 3.

Perbedaan struktur kristal dapat mempengaruhi kelarutan suatu zat akibat perbedaan energi yang dibutuhkan untuk memutus kisi Kristal, termasuk keberadaan ikatan hidrogen (Saluja et al., 2016). Pembentukan ko-kristal pirimetamin-ibuprofen dapat meningkatkan kelarutan pirimetamin 9,5 kali di dalam pelarut air. Peningkatan kelarutan ini disebabkan adanya ikatan hidrogen yang dapat menurunkan energi yang dibutuhkan untuk memutus ikatan antar molekul di dalam kisi kristal.



Gambar 2. Termogram *differential scanning calorimetry* dari pirimetamin (PIR), ibuprofen (IBU), dan ko-kristal pirimetamin-ibuprofen (PIR-IBU)



Gambar 3. Morfologi kristal (a) pirimetamin, (b) ibuprofen, dan (c) ko-kristal pirimetamin-ibuprofen pada perbesaran 400 kali

Zat uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah Pirimetamin yang merupakan skizontosida darah kerja lambat dengan mekanisme kerja menginterferensi metabolisme folat melalui hambatan dehidrofolat reduktase (DHFR) (Peterson et al., 1988). Pirimetamin saat ini diketahui memiliki mekanisme kerja membentuk radikal bebas pada model mencit yang terinfeksi malaria (Legorreta-Herrera et al., 2010).

Pengujian aktivitas antimalaria ko-kristal pirimetamin menggunakan metode Peter (Metode supressif) dimana pengujian dilakukan selama 4 hari. Untuk melihat aktivitas antimalaria suatu zat uji dapat diamati dari persen parasitemia dan persen hambatan pertumbuhan parasit. Persen parasitemia menunjukkan tingkat kepadatan parasit, semakin besar nilai parasitemia maka semakin besar jumlah parasit yang berada didalam darah.

Persen penghambatan pertumbuhan parasit didapatkan dari rumus pada persamaan 1:

$$\% \text{ Hambatan} = \frac{\text{Parasitemia kontrol negatif} - \text{Parasitemia uji}}{\text{Parasitemia kontrol negatif}} \times 100\% \quad (1)$$

Semakin besar nilai persen hambatan pertumbuhan parasit dari suatu zat uji maka semakin besar aktivitas antimalaria zat tersebut. Hasil pengujian aktivitas antimalaria dari modifikasi kristal pirimetamin secara *In Vivo* disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Persen parasitemia rata-rata setelah pemberian sediaan pirimetamin murni dan ko-kristal pirimetamin-ibuprofen

Kelompok	Persen parasitemia hari ke-					Persen hambatan pertumbuhan parasit hari ke-4
	0	1	2	3	4	
Kontrol negatif (Na CMC 0,5%)	1,59±0,16	3,73±0,42	6,40±0,56	7,73±0,61	9,70±1,41	0
Kontrol positif (pirimetamin 3,25 mg/kg BB)	1,80±0,30	3,15±0,40	0,37±0,13	0	0	100
Ko-kristal pirimetamin - ibuprofen 3,25 mg/kg BB)	1,85±0,06	1,44±0,07	0	0	0	100

Keterangan: n = 6 mencit

Hasil menunjukkan persen parasitemia kelompok kontrol positif (pirimetamin murni) dan kelompok ko-kristal pirimetamin-ibuprofen di setiap harinya menurun secara signifikan ($P < 0,05$) bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Penurunan parasitemia pada kelompok kontrol positif dan kelompok ko-kristal pirimetamin-ibuprofen terjadi pada hari ke 1. Persen parasitemia kelompok kontrol positif di hari kedua sebesar 0,37% sedangkan kelompok ko-kristal pirimetamin-ibuprofen sebesar 0%. Persen parasitemia pada hari ke-3 dan ke-4 baik kelompok kontrol positif maupun kelompok ko-kristal pirimetamin-ibuprofen sebesar 0%.

Persen hambatan pertumbuhan parasit tertinggi pada kelompok kontrol positif terjadi pada hari ke-3 dan ke-4 sedangkan pada kelompok ko-kristal pirimetamin-ibuprofen terjadi pada hari-2 hingga hari ke-4 yaitu sebesar 100%.

Kelompok ko-kristal pirimetamin-ibuprofen menunjukkan peningkatan Kecepatan waktu penurunan persen parasitemia dan persen hambatan pertumbuhan parasit bila dibandingkan dengan kontrol positif. Kedua parameter tersebut menunjukkan bahwa kelompok ko-kristal pirimetamin-ibuprofen terjadi peningkatan aktivitas antimalaria yang lebih baik bila dibandingkan dengan kontrol positif.

Peningkatan aktivitas antimalaria dari ko-kristal pirimetamin disebabkan dari peningkatan kelarutan sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat tersebut (Trianggani & Sulistyaningsih, 2018).

Kesimpulan

Pembentukan ko-kristal pirimetamin-ibuprofen dengan metode penggilingan basah telah berhasil meningkatkan kelarutan dan aktivitas antimalarial pirimetamin. Karakterisasi dengan metode difraksi sinar-X serbuk,

differential scanning calorimetry (DSC), dan mikroskop polarisasi menunjukkan terbentuknya ko-kristal pirimetamin-ibuprofen. Kelarutan pirimetamin meningkat 9,5 kali lebih tinggi daripada pirimetamin murni yang berdampak peningkatan aktivitas antimalaria pada mencit. Penelitian ini belum melihat dampaknya pada ibuprofen, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pengaruh pembentukan ko-kristal ini pada kelarutan dan aktivitas analgetik-antipiretik dari ibuprofen.

Ucapan Terima Kasih

Kami mengucapkan terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Jenderal Achmad Yani atas dukungan dana dan Dekan Fakultas Farmasi atas dukungannya untuk dapat menggunakan fasilitas laboratorium malaria.

Daftar Pustaka

- Batisai, E., Ayamine, A., Kilinkissa, O. E. Y., & Báthori, N. B. (2014). Melting point-solubility-structure correlations in multicomponent crystals containing fumaric or adipic acid. *CrystEngComm*, *16*(43), 9992–9998.
- Chieng, N., Rades, T., & Aaltonen, J. (2011). An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *55*(4), 618–644.
- Darwish, S., Zeglinski, J., Krishna, G. R., Shaikh, R., Khraisheh, M., Walker, G. M., & Croker, D. M. (2018). A new 1:1 drug-drug cocrystal of theophylline and aspirin: discovery, characterization, and construction of ternary phase diagrams. *Crystal Growth and Design*, *18*(12), 7526–7532.
- Dolih, G., Fikri, A., & Rani, S. (2018). *Solubility Improvement of Antimalaria Drug through Co-Crystallization with Malic Acid*. *22*(special issue II), 280–284.
- Jones, W., Motherwell, W. D. S., & Trask, A. V. (2006). Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement. *MRS Bulletin*, *31*(11), 875–879.
- Kaur, R., Cavanagh, K. L., Rodríguez-Hornedo, N., & Matzger, A. J. (2017). Multidrug cocrystal of anticonvulsants: Influence of strong intermolecular interactions on physicochemical properties. *Crystal Growth and Design*, *17*(10), 5012–5016.
- Kumar, S., & Nanda, A. (2017). Pharmaceutical Cocrystals: An Overview. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, *79*(6), 858–871.
- Legorreta-Herrera, M., Retana-Ugalde, R., Ventura-Gallegos, J. L., & Narvaez, V. (2010). Pyrimethamine induces oxidative stress in *Plasmodium yoelii* 17XL-infected mice: a novel immunomodulatory mechanism of action for an old antimalarial drug? *Experimental Parasitology*, *126*(3), 381–388.
- Lu, E., Rodríguez-Hornedo, N., &

- Suryanarayanan, R. (2008). A rapid thermal method for cocrystal screening. *CrystEngComm*, 10(6), 665.
- Miller, L. H., Good, M. F., & Milon, G. (2017). Malaria patho-genesis. *Science*, 1878–1883.
- Peratiwi, R. P., Alatas, F., Wahyuni, F., Sugandi, R., Ratih, H., & Hermanto, F. (2016). Pengaruh Pembentukan Ko-Kristal Pirimetamin-Asam Fumarat Terhadap Kelarutan Dan Laju Disolusinya. *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, 4(1), 31–36.
- Peterson, D. S., Walliker, D., & Wellems, T. E. (1988). Evidence that a point mutation in dihydrofolate reductase-thymidylate synthase confers resistance to pyrimethamine in falciparum malaria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(23), 9114–9118.
- Qiao, N., Li, M., Schlindwein, W., Malek, N., Davies, A., & Trappitt, G. (2011). Pharmaceutical cocrystals: An overview. In *International Journal of Pharmaceutics* (Vol. 419, Issues 1–2, pp. 1–11).
- Ryley, J. F., & Peters, W. (1970). The antimalarial activity of some quinolone esters. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 64(2), 209–222.
- Saluja, H., Mehanna, A., Panicucci, R., & Atef, E. (2016). Hydrogen bonding: Between strengthening the crystal packing and improving solubility of three haloperidol derivatives. *Molecules*, 21(6).
- Trianggani, D. F., & Sulistiyaningsih. (2018). Artikel tinjauan: Dispersi padat. *Farmaka*, 16(1), 93–102.
- Wang, F. Y., Zhang, Q., Zhang, Z., Gong, X., Wang, J. R., & Mei, X. (2018). Solid-state characterization and solubility enhancement of apremilast drug-drug cocrystals. *CrystEngComm*, 20(39), 5945–5948.