

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ І ЗДОРОВ'Я**



**VIII науково-практична internet-конференція
з міжнародною участю**

**«МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ І
ХВОРОБ ТА ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ»**

**20 жовтня 2025 р.
ХАРКІВ – Україна**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ І ЗДОРОВ'Я**



**VIII науково-практична internet-конференція
з міжнародною участю**

**«МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ І
ХВОРОБ ТА ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ»**

**20 жовтня 2025 р.
ХАРКІВ – Україна**

**MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
DEPARTMENT OF PHYSICAL REHABILITATION AND HEALTH**



**VIIIth scientific and practical
internet-conference for the international participation**

**«MECHANISMS OF PATHOLOGICAL PROCESSES
DEVELOPMENT AND DISEASES,
THEIR PHARMACOLOGICAL CORRECTION»**

**October 20, 2025
KHARKIV – Ukraine**

УДК 615.1:616 (043.2)

Редакційна колегія: проф. Кухтенко О. С., проф. Половко Н. П., доц. Таможанська Г. В., проф. Кононенко Н. М.

Укладачі: доц. Селюкова Н. Ю.

Посвідчення № 848 Державної наукової установи «Український інститут науково-технічної експертизи та інформації» від 26.12.2024 р.

Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція : матеріали VII науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 20 жовтня 2025 р. Х. : НФаУ, 2025, 258 с.

Збірник містить матеріали VIII науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція». В матеріалах конференції розглянуто сучасні проблеми медицини і фармації: молекулярні основи патології, клітинні та гуморальні механізми розвитку захворювань; роль генетичних факторів у патогенезі захворювань; механізми розвитку патологічних процесів і хвороб; вікова патофізіологія; проблемні аспекти хвороб цивілізації; клінічна патофізіологія; питання викладання патофізіології; експериментальна терапія найбільш поширених захворювань; фармакологічна корекція патологічних процесів; проблеми та перспективи створення лікарських препаратів різної спрямованості дії; інформаційні технології і автоматизація наукових досліджень з розробки лікарських засобів; створення нутрицевтичних засобів та виробів медичного призначення; маркетингові дослідження сучасного фармацевтичного ринку; нанотехнології у фармації; таргетна терапія захворювань людини; трансляційна медицина; новітні технології діагностики та лікування; біомедичні технології; вплив сучасних технологій на здоров'я людини; актуальні питання фізичної реабілітації та сучасні технології збереження здоров'я людини; ментальне здоров'я та інновації у медико-психологічній реабілітації військовослужбовців в умовах воєнного стану; глобальні проблеми громадського здоров'я.

Для широкого кола наукових і практичних працівників медицини та фармації.

UDC 615.1:616 (043.2)

Editorial board: prof. Kukhtenko O. S., prof. Polovko N. P., assoc. prof. Tamozhanska H. V., prof. Kononenko N. M.

Compilers: assoc. prof. Seliukova N. Yu.

Certificate № 848 of the State scientific organization «Ukrainian Institute of Scientific and Technical Expertise and Information» dated 26.12.2024.

Mechanisms of pathological processes development and diseases, their pharmacological correction: collected papers of to the VIIIth scientific and practical internet-conference for the international participation, Kharkiv, October 20, 2025. Kh.: NUPh, 2025, 258 p.

Collected papers includes the materials of VIIth scientific and practical internet-conference for the international participation «Mechanisms of pathological processes development and diseases, their pharmacological correction». The modern problems of pathophysiology were considered the materials of the Conference: molecular basis of pathology, cellular and humoral mechanisms of disease development; role of genetic factors in the pathogenesis of diseases; mechanisms of pathological processes and diseases development; age-related pathophysiology; problematic aspects of the diseases of civilization; clinical pathophysiology; issues of pathophysiology teaching; experimental therapy of the most common diseases; pharmacological correction of pathological processes; problems and prospects for the development of medicines with different orientation of action; information technology and automation of scientific research on drug create; development of nutraceutical drugs and products for medical purpose; marketing research of the modern pharmaceutical market; nanotechnology in pharmacy; targeted therapy of human diseases; translational medicine; the latest diagnostic and treatment technologies; biomedical technologies; impact of modern technologies on human health; current issues of physical rehabilitation and modern technologies for preserving human health; mental health and innovations in medical and psychological rehabilitation of military personnel under martial law; global public health issues.

For a wide audience of scientific and practitioners of medicine and pharmacy.

UDC 615.1:616 (043.2)

© NUPh, 2025

RATIONAL DESIGN OF MULTIMODAL ANTIEPILEPTIC AGENTS BASED ON THE TETRAZOLE FRAMEWORK OF CENOBAMATE

Velhan T. M., Severina H. I.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine;

¹*Cherkasy Medical Academy, Cherkasy, Ukraine*

velgantanya@ukr.net

Introduction. Epilepsy is a complex polyetiological neurological disorder characterized by a chronic predisposition of the brain to generate paroxysmal electrical activity, leading to recurrent seizures and cognitive-behavioral impairments. The pathophysiological basis of the disease lies in the imbalance between excitatory (glutamatergic) and inhibitory (GABAergic) processes in neuronal networks, resulting in neuronal hyperexcitability and impaired synaptic plasticity.

Despite significant progress in pharmacotherapy, the current arsenal of antiepileptic drugs (AEDs) – over thirty compounds from different chemical classes – achieves complete seizure control in only 60–70% of patients. The remaining individuals develop drug-resistant epilepsy, associated with altered expression of ion channels, neurotransmitter receptors, transport proteins, and drug-metabolizing systems. This underscores the need to design new chemical platforms capable of providing multimodal modulation of the main neuronal targets.

Cenobamate (1-(2H-tetrazol-5-yl)-2,3-dichloro-4-(methoxy)benzyl carbamate) is a representative of the new generation of AEDs, approved by the U.S. FDA in 2019 for the treatment of focal-onset seizures in adults. Its unique molecular mechanism of action provides a dual pharmacological effect:

1. Modulation of voltage-gated sodium channels (Nav1.6) through inhibition of the persistent sodium current (Na_p), preventing excessive neuronal depolarization;
2. Positive allosteric modulation of GABA_A receptors, enhancing inhibitory neurotransmission by increasing chloride ion influx into neuronal cells.

Unlike classical sodium channel blockers (carbamazepine, phenytoin) or GABAergic agents (benzodiazepines), cenobamate exhibits selectivity toward the persistent sodium current without substantially affecting the transient component, thereby reducing the risk of cardiac and neurotoxicity. Owing to its high lipophilicity, long elimination half-life, and stable bioavailability, cenobamate represents a promising molecular scaffold for the design of new derivatives with improved properties. Its tetrazole core demonstrates high metabolic stability and favorable lipophilicity, making it suitable for structural redesign aimed at enhancing target selectivity.

The current strategy for discovering novel antiepileptic agents is based on the principles of rational structural design and multitarget screening, focusing on compounds capable of simultaneously modulating excitatory and inhibitory processes within the CNS, restoring neuronal homeostasis, and preventing the development of pharmacoresistance.

Aim. To design new antiepileptic compounds based on the tetrazole scaffold of cenobamate, modified with thiol (-SH) and acetamide (-NHCOCH₂-) fragments, and

to investigate their interactions with the active sites of GABAA receptors and voltage-gated sodium channels.

Materials and methods. Molecular modeling was performed using Discovery Studio, AutoDock Vina, SwissADME, and ADMETlab 2.0. Protein targets included the GABAA receptor (PDB ID: 6D6T) and the Nav1.6 sodium channel (PDB ID: 7DTD). The active site of the GABAA receptor was defined at the $\alpha 1$ – $\beta 2$ intersubunit interface, with key amino acid residues Tyr205, Phe64, Thr262, and Ser270. For Nav1.6, the S6 segments of domains I and II containing Phe1764, Tyr1771, and Ser1769 were analyzed, as these residues are critical for stabilizing the channel's inactive state.

Results. Docking analysis demonstrated that the introduction of a thiol group into the tetrazole scaffold promotes the formation of hydrogen and donor–acceptor bonds with Tyr205 and Ser270 of the GABAA receptor, potentially enhancing positive allosteric modulation and increasing chloride channel opening frequency. The acetamide fragment, due to its polar nature, forms stable H-bonds with Phe1764 and Ser1769 in Nav1.6, thereby blocking the persistent sodium current and reducing neuronal hyperexcitability. Moreover, thiol and acetamide modifications increase the electron density on the aromatic ring of the tetrazole, improving π – π stacking interactions with hydrophobic residues within active centers. The calculated binding energies were -9.4 kcal/mol for the GABAA receptor and -8.7 kcal/mol for Nav1.6, exceeding the affinity of the parent cenobamate molecule.

Parallel ADMET analysis confirmed favorable physicochemical parameters, including lipophilicity ($\log P$ 2.9–3.4), optimal topological polar surface area (TPSA), and high predicted blood–brain barrier permeability.

The proposed derivatives exhibit a dual neuromodulatory mechanism of action:

- Enhancement of inhibitory neurotransmission via allosteric modulation of GABAA receptors, increasing chloride conductance and neuronal hyperpolarization;
- Reduction of excitatory activity through stabilization of the inactive state of sodium channels and suppression of the persistent sodium current.

Conclusions. The tetrazole scaffold of cenobamate represents a promising foundation for developing novel multimodal antiepileptic agents. The incorporation of thiol and acetamide fragments strengthens intermolecular interactions within the key active sites of GABA_A receptors and sodium channels, enhancing affinity, stability, and neural selectivity. *In silico* results confirm the feasibility of a structure–function–guided approach to the rational design of next-generation antiepileptic compounds with improved pharmacokinetic and safety profiles.

Keywords: cenobamate, tetrazole, antiepileptic agents, GABAA receptor, voltage-gated sodium channels, molecular modeling.