

TARTU ÜLIKOOL
LOODUS- JA TÄPPISTEADUSTE VALDKOND
Keemia instituut
Molekulaartehnoloogia õppetool

Ruti Kirikmäe

**OKTANOOL-VESI JAOTUSTEGUR RAVIAINETEL:
EKSPERIMENTAALNE MÄÄRAMINE JA
ARVUTUSTARKVARADE VÕRDLUS**

Magistritöö keemia erialal (30 EAP)

Juhendajad: Mare Oja, MSc
Uko Maran, PhD

Tartu 2019

INFOLEHT

OKTANOOL-VESI JAOTUSTEGUR RAVIAINETEL: EKSPERIMENTAALNE MÄÄRAMINE JA ARVUTUSTARKVARADE VÕRDLUS

Oktanool-vesi jaotustegur ($\log D$) on oluline parameeter, mis näiteks raviainete korral aitab kirjeldada nende käitumist organismis. Jaotusteguri eksperimentaalne määramine on aeganõudev ja kulukas, mistõttu otsitakse sellele alternatiive arvutuseeskirjade näol, mis võimaldaksid molekuli struktuuri põhjal hinnata usaldusväärselt $\log D$ väärtust eri pH-del. Käesolevas töös mõõdeti eksperimentaalselt 122 raviaine jaotusteguri väärtused nelja erineva pH juures (pH 3, 5, 7.4 ja 9). Uuritud ühendid kuulusid nelja aineklassi: happed, alused, amfolüüdid ja neutraalid ning eksperimendi põhjal joonistusi välja aineklassidele omased pH-hüdrofiilsuse/lipofiilsuse profiilid. Saadud tulemusi võrreldi nelja erineva tarkvara 19 ennustusmeetodiga ennustatud jaotusteguri väärtustega. Võrdluses selgus, et ükski ennustusmeetod ei suuda veel pakkuda eksperimentaalsete andmetega võrdväärseid tulemusi. Hälbivate punktide analüüs näitas, et tarkvarade lõikes oli enim raskusi aluste ja amfolüütidega. Kõige paremini korreleerus eksperimentaalsete andmetega SimulationsPlusi tarkvara ADMET Predictor®.

Märksõnad: oktanool-vesi jaotustegur ($\log D$), raviained, pH, aineklassid

CERCS: P410 teoreetiline ja kvantkeemia, P300 analüütiline keemia

ABSTRACT

OCTANOL-WATER DISTRIBUTION COEFFICIENT FOR DRUG SUBSTANCES: EXPERIMENTAL DETERMINATION AND COMPARISON WITH COMPUTATIONAL SOFTWARE PROGRAMS

Octanol-water distribution coefficient ($\log D$) is an important parameter that helps to describe the behaviour of drug substances in organisms. Experimental determination of the distribution coefficient is time-consuming and expensive, what leads to the search of computational alternatives that use a compound's structure to reliably estimate its $\log D$ values at different pH values. In this research, distribution coefficients for 122 drug substances were experimentally measured at four different pH values (pH 3, 5, 7.4 and 9). These compounds belong to four different chemical classes: acids, bases, ampholytes and neutrals. The experimental results showed that each of these chemical classes have a distinctive pH-hydrophobicity/lipophilicity profile. The experimental distribution coefficient values were compared to the predicted values computed with 19 prediction methods of four different computational software programs. Comparison revealed that current prediction methods are not yet able to set aside experimental determination. The analysis of outliers indicates that all software programs had the most difficulties with bases and ampholytes. The best correlations between experimental and predicted values were obtained by ADMET Predictor®, a software by SimulationsPlus, Inc.

Keywords: octanol-water distribution coefficient ($\log D$), drug substances, pH, chemical classes

CERCS: P410 theoretical chemistry, quantum chemistry, P300 analytical chemistry

Sisukord

Sissejuhatus	4
1. Kirjanduse ülevaade	5
1.1. Jaotusteguri eksperimentaalne määramine	6
1.1.1. Loksutusmeetod	7
1.1.2. Eksperimentaalsed log D väärtuste allikad	8
1.2. Jaotusteguri arvutuslik määramine	9
1.2.1. log D kaudse arvutamise eeskirjad	9
1.2.2. Kaudset log D arvutuseeskirja sisaldavad tarkvarad	10
1.2.3. Otsesed log D prognoosimudelid	12
2. Meetodid	14
2.1. Uuritavad andmekomplektid	14
2.2. Log D väärtuste mõõtmine	15
2.2.1. Lahuste valmistamine	15
2.2.2. Eksperimendi kirjeldus	16
2.2.3. Eksperimendi korratavus	17
2.2.4. Eksperimendi määramispiir ja avastamispiir	18
2.3. Log D väärtuste ennustamine	18
2.4. Andmeanalüüs	19
3. Tulemused	21
3.1. Eksperimendi tulemused	21
3.1.1. Eksperimentaalsed andmed	21
3.1.2. Eksperimendi korratavus	22
3.1.3. Eksperimendi tulemuste usaldusväärsus	22
3.2. Eksperimendi tulemuste võrdlus ennustatud väärtustega	23
3.2.1. Võrdlus pH 3 juures	23
3.2.2. Võrdlus pH 5 juures	27
3.2.3. Võrdlus pH 7.4 juures	29
3.2.4. Võrdlus pH 9 juures	30
3.2.5. Ennustatud pH-profiilid referentsühendite näitel	32
3.2.6. Võrdlus üle uuritud pH-de	33
3.3. Võrdlus tarkvarasiseselt	34
Kokkuvõte	37
Summary	39
Kasutatud kirjandus	41
Lisad	45

Sissejuhatus

Keemilise ühendi jaotumine kahe üksteises mitteseguneva faasi vahel on omadus, mis aitab hinnata ühendi käitumist nii organismides ja keskkonnas kui ka tööstus- ja tehnoloogilistes protsessides. Näiteks farmakoloogias kirjeldatakse faasidevahelise jaotumise abil raviainete transporti ja interaktsioone makromolekulidega. Keskkonnateadustes saab aga faasidevahelisest jaotumisest hinnata keemiliste ühendite liikuvust keskkonnas ja nende toksilisust.

Kahefaasilisi süsteeme, milles saab uurida keemilise ühendi jaotumist, on palju, kuid kõige levinumaks on kujunenud oktaanol-vesi süsteem tänu selle laiale rakendusale. Kõige rohkem on eksperimentaalselt uuritud keemiliste ühendite mitteioniseerunud vormide jaotumist, mida kirjeldatakse vastava ühendi jaotuskoefitsiendiga ($\log P$). Jaotumisel kahe faasi vahel muutub erinevate pH-de juures ühendi ioniseerunud vormide osakaal, mis omakorda mõjutab ühendi jaotumist ja mida kirjeldatakse jaotusteguriga ($\log D$). Viimast parameetrit on eksperimentaalselt vähe mõõdetud, mistõttu usaldusväärseid eksperimentaalseid väärtuseid pole saadaval ja nende hulk on väike ning ebaühtlane. Jaotusteguri eksperimentaalne mõõtmine on samas küllaltki ajakulukas ning sobivaid usaldusväärseid eksperimentaalseid määramismeetodeid on vähe.

Uuritavate kemikaalide omaduste lahtiseletamine nõuab uudseid lähenemisi ja ka uurimist vajavate kemikaalide hulk kasvab kiiresti. See on viinud arvutuseeskirjade väljatöötamiseni, mis võimaldaksid ilma aeganõudva ja kuluka eksperimendita hinnata usaldusväärselt jaotusteguri väärtuseid erinevatel pH-del. Need eeskirjad tuginevad eksperimentaalsete andmete ja/või ühendi struktuuri kirjeldavate molekulaardeskriptorite vahelistele matemaatilistele seostele. Taaskord on rohkem keskendutud ühendite mitteioniseerunud vormidele, mistõttu leiab rohkem valideeritud arvutuseeskirju jaotuskoefitsiendi jaoks, samas jaotusteguri arvutuseeskirjade valideerimine on pigem erand.

Käesoleva uurimistöö eesmärk on uurida, kui edukalt hindavad kaudseid arvutusmeetodeid kasutavad arvutustarkvarad oktaanol-vesi jaotustegurit ravimi toimeainetele erinevatel pH-del ehk olukorras, kus keemiline ühend on osaliselt või täielikult ioniseerunud. Kirjanduses avaldatud andmete vähesuse tõttu mõõdeti 122 ravimi toimeaine jaoks $\log D$ väärtused nelja erineva pH juures. Saadud eksperimentaalseid $\log D$ väärtusi võrreldi erinevate arvutustarkvarade ennustatud väärtustega ja analüüsiti arvutustarkvarades toodud arvutuseeskirjade rakenduspiirkondi.

1. Kirjanduse ülevaade

Suur osa keemilistest ühenditest, sealhulgas ravimi toimeained (e ravinained), on ioniseeruvad [1], kuna neid ümbritsev keskkond, nii loomulik kui tehiskond, on varieeruvate omadustega. Üheks keskkonda iseloomustavaks parameetriks on pH, mille väärtus võib muutuda kogu skaala ulatuses 0...14. Näiteks inimese seedetrakti erinevate osade pH muutub vahemikus 1...8, mis seetõttu mõjutab oluliselt ravinainete ioniseerumist ja seeläbi imendumist [2]. Kahe faasi vahelise jaotumise kirjeldamiseks, kus muutub pH, millest tulenevalt muutuvad ka uuritavate ühendite ioniseerunud ja mitteioniseerunud vormide osakaalud, on otstarbekas kasutada jaotustegurit ($\log D$, valem (1)). Oktanool-vesi jaotustegur kirjeldab uuritava aine tasakaaluolekut oktanooli ja vee faasi vahel, mida väljendatakse ühendi ioniseeritud ja ioniseerimata vormide kontsentratsioonide summana mõlemas faasis. [2, 3]

$$\log D = \log \frac{[\text{ioniseerimata aine}]_{\text{oktanoolis}} + [\text{ioniseeritud aine}]_{\text{oktanoolis}}}{[\text{ioniseerimata aine}]_{\text{vees}} + [\text{ioniseeritud aine}]_{\text{vees}}} \quad (1)$$

$\log D$ väärtuse järgi saab teha järeldusi uuritava aine omaduste kohta. Kõige lihtsam on jaotusteguri väärtuse järgi teha kindlaks, kas uuritav keemiline ühend on hüdrofiilne (lahustub paremini vee faasis) või lipofiilne (lahustub paremini oktanooli faasis). Aine on seda hüdrofiilsem, mida negatiivsem on $\log D$ väärtus ($\log D < 0$) ja seda lipofiilsem, mida positiivsem on vastav suurus ($\log D > 0$). Juhul kui $\log D = 0$, jaguneb uuritav aine võrdselt mõlema faasi vahel. Ravimiarenduses jälgitakse, et $\log D$ väärtused jääksid sobivasse vahemikku. Näiteks pH 7.4 juures loetakse optimaalseks väärtuseid vahemikus 1...3. Sellest vahemikust madalamad või kõrgemad $\log D$ väärtused näitavad, et vastavatel ühenditel võib tekkida probleeme seedekulgla ja kesknärvisüsteemi läbimisega. [4]

Jaotusteguri erijuhuks on jaotuskoefitsient ($\log P$), kus uuritav ühend esineb vaid mitteioniseerunud vormina. Jaotuskoefitsiendi arvutuskäiku kirjeldab valem (2), kus uuritava ühendi $\log P$ väärtus leitakse ioniseerimata vormide kontsentratsioonide jagatisest. [5]

$$\log P = \log \frac{[\text{ioniseerimata aine}]_{\text{oktanoolis}}}{[\text{ioniseerimata aine}]_{\text{vees}}} \quad (2)$$

Oktanool-vesi süsteem pole ainus võimalus vaadelda ainete jaotumist kahe vedela faasi vahel, sest on ka teisi süsteeme, kus kaks faasi teineteises ei segune. Näiteks oktanooli asemel võib kasutada teisi vähepolaarseid solvente nagu tsükloheksaan. Samas on oktanooli kasutamine jaotusteguri (jaotuskoefitsiendi) uurimisel levinud, kuna seda saab käsitleda kui lihtsat bioloogilise membraani mudelit: oktanooli molekulide alifaatne „saba“ sarnaneb lipiidse kaksikkihi süsivesinikahelaga. [5]

1.1. Jaotusteguri eksperimentaalne määramine

Kirjanduses avaldatud võrdlevad ülevaated [5, 6, 7, 8] näitavad, et $\log P$ määramiseks on rida erinevaid eksperimentaalseid meetodeid. Nende meetodite võrdlusest (Tabel 1) saab järeldada, et kõige laiemat jaotuskoefitsiendi mõõtevahemikku pakub HPLC, kuid selle meetodi puudusteks on uuritava suuruse kaudne määramine ning madalam täpsus võrreldes teiste meetoditega. Täpsuse poolest on parimad loksutusmeetod ja potentsiomeetrilise tiitrimise meetod. Kõige kiiremad mõõtmismetodid on miniaturiseeritud loksutusmeetod ja gradient-HPLC, millest esimene võtab aega 10...30 min, teine aga 5...20 min.

Tabel 1. Jaotuskoefitsiendi ($\log P$) eksperimentaalse määramise meetodite võrdlus [5, 6]

Meetod ^s	Mõõdetav $\log P$ vahemik	Proovi kogus, mg	Orgaanilise solvendi kulu	pH vahemik	Täpsus	Ajakulu
<i>Otsesed meetodid</i>						
Loksutusmeetod a) traditsiooniline; b) miniaturiseeritud; c) SPME.	a) -3...4; b) -2...6; c) 0...5.	a) 10...50; b) 1...10; c) <2	a) kõrge; b) madal; c) puudub.	0...14	kõrge	a) kõrge; b) madal (10-30 min); c) keskmine (kuni 2h)
Aeglase segamise meetod	>5	10...50	kõrge	0...14	*	väga kõrge (2-4 päeva)
Potentsiomeetriline tiitrimine	-1...8	1...50	madal	1.8...12.2	kõrge	madal
<i>Kaudsed meetodid</i>						
TLC	0...6	1...10	väga madal	2...11	keskmine	keskmine (30-60 min)
HPLC a) gradient; b) isokraatiline.	-3...8	<1	a) väga madal; b) madal kuni keskmine	1...12	vastuvõetav	a) madal (5-20 min); b) keskmine (30-120 min)
CE	0...5	<1	madal	2...12	*	keskmine
EKC	-1...7	1...2	madal	2...12	*	madal
CV	-8...1	1...10	keskmine	0...14	*	madal (kuni 30 min)

^s SPME – tahke faasi mikroekstraktsioon, TLC – õhukese kihi kromatograafia, HPLC – kõrgefektiivne vedelikkromatograafia; CE – kapillaarelektroforees, EKC – elektrokineetiline kromatograafia, CV – tsükliline voltammeetria, * – polnud võimalik kindlaks teha

Jaotusteguri eksperimentaalsete määramismetodite kohta pole kirjanduses võrdlusi ilmunud. Samaselt $\log P$ määramisega saab eksperimentaalsed meetodid jagada otsesteks ja kaudseteks. Otseste meetodite korral saadakse jaotusteguri väärtus otse mõõdetud andmetest. Niisugusteks meetoditeks on aeglase segamise meetod ja loksutusmeetod (*shake flask*). Kaudsete meetodite korral on jaotustegur arvutatav mõõdetavatest parameetritest. Näiteks jaotuskoefitsiendi määramise otsene potentsiomeetrilise tiitrimise meetod muutub $\log D$ määramisel kaudseks, sest uuritav suurus leitakse pK_a ja $\log P$ kaudu [9]. Pöördfaaskromatograafias aga mõõdetakse retensioonifaktor, mis on $\log D$ -ga lineaarses

sõltuvuses, ning uuritav suurus arvutatakse seega vastavalt seosevõrrandile [5]. Jaotusteguri määramisel muutub oluliseks meetodi kasutusvahemik pH-skaala ulatuses. Tabel 1 põhjal on kõige universaalsemad ehk terve pH-skaala ulatuses kasutatavad $\log D$ määramise meetodid loksutusmeetod, aeglase segamise meetod ja tsükliline voltammeetria. Neist viimase puuduseks on jaotussolventide koostis: veefaasina kasutatakse küll puhverlahust, kuid orgaanilise solvendina 1,2-dikloroetaani või nitrobenseeni, mistõttu ei määrata jaotumist oktanool-vesi faasides. Eksperimentaalsetest meetoditest on enim kasutust leidnud loksutusmeetod, potentsiomeetrilise tiitrimise ja kromatograafilised meetodid. Vähem kasutatakse aeglase segamise meetodit, mis on otsese meetodina rakendatav hüdrofoobsete ühendite ($\log D \geq 5$) jaotumise uurimisel. [5, 10, 11]

Loksutusmeetod ja aeglase segamise meetod on otsesed eksperimentaalse määramise meetodid nii $\log P$ kui ka $\log D$ määramiseks, sest mõlemas faasis mõõdetakse uuritavate ühendite kontsentratsioone. Tihti tehakse lihtsustus ning mõõdetakse kontsentratsioonid enne ja pärast jaotumist vaid veefaasis. Ühendi kontsentratsioon oktanooli faasis arvutatakse välja veefaasi kontsentratsioonide erinevuse põhjal. Aeglase segamise meetodi puuduseks on võrdlemisi kitsas rakendusala, mis võimaldab mõõta hüdrofoobseid ühendeid ($\log D > 5$, Tabel 1). Seega ainus otsene meetod, mis sobib nii $\log P$ kui $\log D$ määramiseks võrdlemisi laias vahemikus, on loksutusmeetod.

1.1.1. Loksutusmeetod

Loksutusmeetod koosneb kolmest etapist: intensiivne segamine, mille käigus jaotub uuritav ühend faaside vahel, faaside eraldamine ja uuritava ühendi kontsentratsiooni mõõtmine mõlemas faasis. Oluline on konstantne temperatuur katse vältel. Faaside eraldamiseks kasutatakse tsentrifuugimist ja seismist. Kasutatavad solvendid on eelnevalt üksteises küllastatud, mille korral oktanooliga küllastunud vees on oktanooli kontsentratsioon umbes 0.001 M, kuid veega küllastunud oktanoolis vee kontsentratsioon ligikaudu 2 M. Siinkohal tuleb rõhutada, et oluline on mõlema kasutatava solvendi puhtus. Oktanooli saab vajadusel puhastada ekstraheerimisel happe, aluse ja veega ning hilisema kuivatamisega. Oktanooliga küllastatud veefaasi kasutatakse kindla pH-ga puhvri valmistamiseks. Kontsentratsioonid faasides mõõdetakse kvantitatiivselt sobiva analüütilise meetodiga, näiteks UV-Vis spektrofotomeetriga, HPLCga, hape-alus tiitrimisel. [10, 12, 13]

Loksutusmeetodi korral on oluline roll kasutataval oktanool-vesi suhtel, et mõlema faasi kontsentratsiooni saaks usaldusväärselt määrata. Näiteks väga lipofiilsete molekulide

korral tuleks kasutada võimalikult väikest oktanooli kogust, et veefaasis oleks ühendi kontsentratsioon üle määramispiiri. Kui aga uuritakse hüdrofiilseid ühendeid, tasub veefaasi ruumala hoida võimalikult madal, et kontsentratsiooni oktanooli faasis oleks võimalik usaldusväärselt mõõta. [14]

Katsesüsteemis on samuti tähtsaks parameetriks kasutatava puhverlahuse ioonne tugevus. Nii saab tagada, et katsetulemused on võrreldavad uuritavate ainete ja pH-de vahel. Kui jätta ioonne tugevus korrigeerimata, sõltub selle väärtus mõõdetava ühendi ioniseerumisest ja puhverlahuse koostisest ning ei ole pH-vahemikus ühtlane. Kõrge ioonne tugevus aga surub maha uuritava ühendi ionisatsiooni, mille korral saadakse jaotusteguri mõõtmisel lähedased tulemused $\log P$ väärtusega. Sellest tulenevalt hakkab muutuma ka pH-hüdrofiilsuse/lipofiilsuse profiil: näiteks aluste puhul muutub kõvera kuju hapetele iseloomulikumaks. [15]

Ioonset tugevust peetakse oluliseks eriti farmatseutilistes rakendustes, kus tuleb arvestada inimkeha füsioloogilise ioonse tugevusega (0.15 M). Kõige enam on ioonset tugevusest mõjutatud hüdrofiilsed ühendid, mis on veefaasis suures osas ioniseerunud. Eeldusel, et oktanooli faasi liiguvad suuremas osas laenguta osakesed, siis ioonse tugevuse reguleerimine aitab kaasa ioonpaaride moodustumisele, mis suudavad jaotuda ka oktanooli faasi. Eksperimentis hoitakse uuritava ühendi kontsentratsioon võimalikult madal (nt 0.01 mM) võrreldes ioonse tugevusega (tihti 0.15 M), et ühendi ioniseerumine ei mõjutaks märkimisväärselt ioonset tugevust. [15]

Loksutusmeetodi peamiseks eeliseks on selle lihtsus, kuid samuti võimaldab see meetod ka piisavat täpsust. Suureks eeliseks on ka lai rakendusala, mis võimaldab uurida nii ioniseeruvaid kui neutraalseid ühendeid. Loksutusmeetodi puudusteks on mõningatel juhtudel väga stabiilse emulsiooni moodustumine. Äärmuslike $\log D$ väärtuste korral (väärtus väiksem kui -3 või suurem kui 4) on vajalikud vee ja oktanooli faaside ruumalad väga erinevad, mis raskendab mõlema faasi kontsentratsiooni usaldusväärset määramist. Lisaks peab lisatava uuritava aine kogus olema väiksem selle lahustuvusest mõlemas uuritavas faasis ning kontsentratsioon jääma allapoole kriitilisest mitselli moodustumise kontsentratsioonist. Traditsioonilise loksutusmeetodi puuduseks on ka suur ajakulu (Tabel 1). [5, 10]

1.1.2. Eksperimentaalsed $\log D$ väärtuste allikad

Süsteematiseeritud eksperimentaalseid jaotusteguri väärtused ei ole hõlpsasti leitavad. Kättesaadavamateks väärtuste allikateks on näiteks BioByte Masterfile andmebaas [16] ja

2002. aastal ilmunud käsiraamat [17]. Mõlemas leiduvad andmed on siiski lünklikud. Näiteks osaliselt puudub mõõtmise pH, mistõttu ei saa olla kindel, kas mõõdeti $\log P$ või $\log D$ väärtust. Teadusartiklite [18, 19] kaudu on võimalik aga aimata, et suuritel ravimifirmadel on märkimisväärses koguses süstematiseeritud jaotusteguri eksperimentaalseid väärtusi, mis pole aga avalikult kättesaadavad.

1.2. Jaotusteguri arvutuslik määramine

Jaotusteguri väärtuse arvutamiseks on tuletatud nii kaudseid kui struktuurist lähtuvaid otseseid eeskirju. Mõned neist pakuvad reaalselt mõõdetud ja kirjanduses raporteeritud ühendite väärtustele üsna lähedasi tulemusi. [10]

1.2.1. $\log D$ kaudse arvutamise eeskirjad

Kui on teada $\log P$, veefaasi pH ja uuritava aine pK_a väärtused, siis saab ligikaudse $\log D$ väärtuse arvutada valemi (3) abil. Oluline on märkida, et aluste puhul kehtib valem tingimusel $pK_a - pH > 1$, hapete korral $pH - pK_a > 1$. Täpsemat seost $\log P$, pK_a ja pH vahel kirjeldavad valemid (4), (5) ja (6), neist kaks esimest kehtivad vastavalt üheprootoniliste hapete ja aluste jaoks, kolmas aga kaheprootonilistele amfolüütidele. Erinevus $\log P$ ja $\log D$ väärtuste vahel täielikult ioniseerunud ühendi korral on enamasti 3–4 ühikut. [5, 10, 20]

$$\log D \approx \log P - |pK_a - pH| \quad (3)$$

$$\log D = \log P - \log(1 + 10^{(pH - pK_a)}) \quad (4)$$

$$\log D = \log P - \log(1 + 10^{(pK_a - pH)}) \quad (5)$$

$$\log D = \log P - \log(1 + 10^{(pK_{a1} - pH)} + 10^{(pH - pK_{a2})}) \quad (6)$$

Veel on võimalik arvutada jaotusteguri väärtust mittelogaritmited kujul, kui leida summa ühendi neutraalse ja ioniseeritud vormide jaotusteguritest (valem (7)). D^N kirjeldab siinkohal üheprootonilise aluse neutraalse vormi jaotustegurit ja P^N selle jaotuskoefitsienti (valem (8)), D^I aga vastab täielikult ioniseeritud vormi jaotustegurile ning P^I selle jaotuskoefitsiendile (valem (9)). [10]

$$D = D^N + D_1^I + \dots + D_n^I \quad (7)$$

$$D^N = \frac{P^N}{(1 + 10^{(pK_a - pH)})} \quad (8)$$

$$D^I = \frac{P^I \cdot 10^{(pK_a - pH)}}{(1 + 10^{(pK_a - pH)})} \quad (9)$$

1.2.2. Kaudset log D arvutuseeskirja sisaldavad tarkvarad

Arvutustarkvarad võimaldavad hinnata jaotusteguri väärtust valitud pH väärtuse juures, võttes arvesse ioniseeritud olekuid ja nende vahelisi tasakaale. Järgnevalt käsitletakse levinumaid tarkvarasid (Tabel 2), mis võimaldavad ennustada kahedimensionaalsete sisendstruktuuride põhjal oktanool-vesi jaotusteguri väärtust laias pH-vahemikus log P ja pK_a ennustuste kaudu.

Tarkvarade ülevaatest (Tabel 2) on näha, et kõige rohkem eri meetodeid jaotusteguri ennustamiseks pakub ACD/Labs, kus pK_a ja log P mudelite kombineerimisel on võimalik arvutada kuus erinevat log D väärtust. Tarkvara puuduseks võib lugeda aga fikseeritud ionset tugevust, mis piirab mõnevõrra rakendatavust. Tarkvaraarendajad soovivad kasutada pK_a ennustuseks *Classic*-mudelit ja log P ennustuseks konsensusmudelit, mis on määratud ka vaikevalikutena. Uued ühendid lisatakse esmalt *Classic*-mudeli treeningandmetesse, kuid log P puhul soovitataks konsensusmudelit, kuna see võtab arvesse mõlema mudeli (*Classic* ja GALAS) parimaid omadusi.

SimulationsPlusi ADMET Predictor® pakub kõige suuremat treeningandmete hulka nii log P kui pK_a ennustamiseks, mille põhjal võiks oletada, et võrreldes teiste tarkvaradega (Tabel 2) võetakse ennustamisel arvesse kõige rohkem erinevaid struktuurifragmente. ChemAxoni ennustusmeetodid võimaldavad määrata ionset tugevust log D arvutusel, kuid pK_a ennustamisel on ionseks tugevuseks määratud 0.1 M. Samuti on märkimisväärne, et *klop*-mudeli väljatöötamisel on kasutatud andmekomplekti laiendamiseks *vg*-mudeli andmeid.

CompuDrug'i pakutav Pallas PrologD kasutab pK_a ennustustel üht mudelit, kuid log P ennustamisel saab valida nii *Default*- kui konsensusmudeli vahel. Tarkvara tootja soovib kasutada konsensusmudelit, mis kasutab erineva kaaluga ennustusmudeleid (kaal märgitud sulgudes): CDI-REKKER (0.010), ANNLOGP (0.225), ANNLOGP2005 (0.225), ANNLOGP2006 (0.304) ja ANNLOGP2008 (0.236). Selle tarkvara eeliseks on lai ionse tugevuse määramisvahemik, mis pole kindlalt piiritletud. Tarkvara viimane versioon pärineb aga 2013. aastast, mida võib pidada puuduseks, sest andmebaasid on vahepeal uute ühendite pK_a ja log P väärtustega jõudsalt täienenud. SLIPPER ennustab esmalt pK_a väärtuse, seejärel neutraalse ja ioniseerunud vormide osakaalud. Jaotusteguri väärtus ennustatakse korrelatsioonivõrrandi kaudu. [35]

Tabel 2. Ülevaade oktanool-vesi jaotusteguri kaudseid arvutuseeskirju sisaldavatest tarkvaradest

Tarkvara/ omadus	ACD/Labs Percepta	SimulationsPlus ADMET Predictor®	Chemaxon	CompuDrug Pallas PrologD	SLIPPER
pK_a mudelite arv	2: <i>Classic</i> ja GALAS	1	1	1	1
Log P mudelite arv	3: <i>Classic</i> , GALAS ja konsensusmudel	1	4: <i>vg, klop, phys</i> ja konsensus-mudel	2: <i>Default</i> ja konsensusmudel	1
Log D mudelite arv	6	1	4	2	1
pH valik	0...14	0...14	0...14	0...14	0...14
Ioonne tugevus	0.15 M	*	0...0.25 M	#	*
Sarirežiim^{\$}	jah	jah	jah	jah	*
Log P treening-andmed	<i>Classic</i> – >12000 ühendi eksperimentaalsed väärtused kirjandusest ja BioByte'i andmebaasist [16]; GALAS – 11387 ühendit teatmikest, kirjandusest, käsiraamatutest ja online andmebaasidest	12820 ühendit BioByte'i andmebaasist [16]	*	*	sisemine andmebaas, 11000 ühendit
pK_a treening-andmed	<i>Classic</i> – 15932 ühendit kirjandusest; GALAS – 17593 ühendit teatmikest, käsiraamatutest ja kirjandusest	14176 ühendit avalikest allikatest, Bayer HealthCare™ 19464 ühendi eksperimentaalsed andmed	*	Sisemine andmebaas, mudel uuesti parametri-seeritud üle 15000 ühendi eksperimen-taalse väärtusega	sisemine andmebaas, 15000 ühendit
Kätte-saadavus	Tasuline, osaliselt väärtused saadavad vabavaralistes andmebaasides	Tasuline	Tasuta teadus-kasutajale	Tasuline	Tasuline
Viited	[21, 22, 23]	[24, 25]	[26, 27, 28, 29, 30]	[31, 32]	[33, 34, 35]

\$ – võimaldab ennustada jaotustegurit korraga suurele hulgale ühenditele; # – defineeritav ioonne tugevus pole piiritletud; * – informatsioon on puudulik

Lisaks eespool mainitud tarkvaradele (Tabel 2) saab arvutada jaotusteguri väärtust veel kahe tarkvaraga: COSMOthermi ja SPARCiga. COSMOtherm [36] kasutab jaotusteguri ennustamiseks optimeeritud 3D-struktuure ja kvantkeemilisi arvutusi, mis teeb temast mittestobiva tarkvara ravimikandidaatide suuremahuliseks virtuaalseks sõelumiseks. SPARC [37, 38] ennustab jaotustegurit paljude erinevate solvendipaaride jaoks, kasutades arvutatud molekulaardeskriptoreid. Kuigi lisaks solventide varieerimisele saab muuta nii temperatuuri kui ka ionset tugevust (0...0.3 M), teeb molekulaardeskriptorite arvestamine jaotusteguri ennustuse otseseks ning seetõttu ei osutunud käesolevas töös valituks.

1.2.3. Otsesed log D prognoosmodelid

Võrreldes log *P* prognoosmodelite arvuga (vähemalt 110) [39] ei ole log *D* väärtuseid ennustavad modelid veel nii laialt levinud. Tihti on jaotusteguri prognoosmodelid koostatud vaid pH 7.4 jaoks. Seni avaldatud log *D* modelite peamiseks puuduseks on vähene kättesaadavus ja/või kitsas rakendusala. Ühendi ionisatsiooni on pigem keeruline arvesse võtta, mistõttu kasutatakse jaotusteguri ennustamisel muuhulgas jaotuskoefitsienti ja lahustuvust kirjeldavaid deskriptoreid [40]. Samas on log *D* aeg-ajalt kasutusel deskriptorina teiste parameetrite ennustamisel, eriti membraani läbitavuse modelites [41, 42, 43, 44, 45].

Tabel 3. Avaldatud log *D* modelid.

Nr	pH	N _{desk}	N _{tr}	N _{val}	Meetod	R ² _{tr} / Q ²	R ² _{val}	Log <i>D</i> vahemik	Ühendite tüüp	Viiide
1	7.4	56	5000	11461	BRNN	0.89	*	*	AstraZeneca siseandmebaas	[46]
2	6.5	6	48	9 [#]	MLR	*/*	0.975	-0.4...3.3	Hüdantoiini 5-arülideen-derivaadid	[47]
3					PLS	*/*	0.976			
4	7.4	5	11	0	MLR	0.955/*	–	-4.5...3.2	Vase(II) kompleksid	[48]
5			24	4	MLR	0.894/*	0.997			
6	7.4	30	904	226	PLS	0.87/0.86	0.83	-4...7	Orgaanilised ühendid	[40]
7					SVM	0.92/0.90	0.89			
8	7.4	30	250	50	MLR (SMF)	*	0.95	-6...6.1	Raviained [15]	[49]
9	7.4	20	179	64	LASSO	0.79/0.68	*	-3...5	Peptiidid ja peptiidimimeetikud	[50]
10					SVR (MOE)	0.88/0.80	*			
11					SVR (PCA)	0.87/0.69	*			
12			776	64+ 203 (+15)	SVR (MOE)	0.83/0.79	*			
13					SVR (PCA)	0.78/0.78	*			

N_{desk} – deskriptorite arv modelis, N_{tr} – ühendite arv treeningkomplektis, N_{val} – ühendite arv valideerimiskomplektis, R²_{tr} – determinatsioonikordaja treeningkomplektile, Q² – ristvalideerimise determinatsioonikordaja, R²_{val} – determinatsioonikordaja valideerimiskomplektile, * – puudub informatsioon; # – kasutati treeningkomplekti ühendeid

LASSO – mitme muutujaga regressioonimudel (*least absolute shrinkage and selection operator*); SVR – tugivektor-regressioon (*support vector regression*); MOE – 1D ja 2D deskriptorite arvutustarkvara *Molecular Operating Environment*; PCA – peakomponentide analüüs; PLS – vähimruutude meetod, SVM – tugivektormasin (*support vector machine*); MLR – multilineaarne regressioon; BRNN – Bayesi reguleeritud närvivõrgud (*Bayesian regularized neural networks*); SMF – alamstruktuuri molekulaarfragmendid (*sub-structural molecular fragments*)

Vaid 13 publitseeritud mudelit (Tabel 3) näitab, et molekulaardeskriptoritel põhinevate jaotusteguri ennustusmodelite kättesaadavus on väga piiratud. Mudelites 2–5 on treeningandmete hulk madal ning modelis 4 puuduvad valideerimisandmed täielikult. Samuti on neis mudelites rakendusala väga piiratud vasekompleksidega või hüdantoiini

derivaatidega. Huvitaval kombel on vaid kaks mudelit (2 ja 3) publitseeritud 7.4st erineva pH juures.

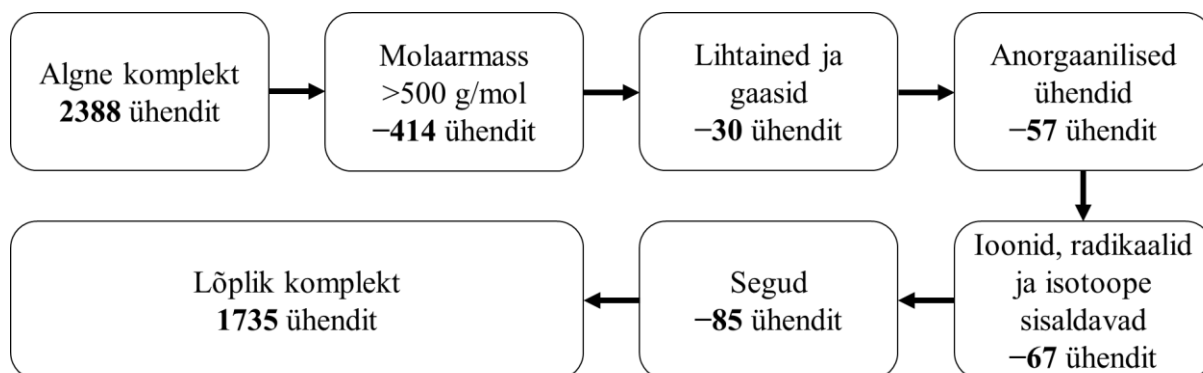
Kõige suurem andmekomplekt on mudelis 1, kus modelleritakse aga ACD/Labsi tarkvaraga ennustatud jaotusteguri väärtusi. Samuti on huvitavad mudelid 6 ja 7, kus kasutatakse eksperimentaalseid andmeid, kuid mudeldamisel kasutatakse nii jaotuskoefitsienti kui lahustuvusparameetrit, mis on seotud otseselt jaotusteguriga.

2. Meetodid

2.1. Uuritavad andmekomplektid

Käesoleva töö raames uuriti nii eksperimentaalselt kui arvutuslikult 122st ravimi toimeainest (Sigma-Aldrich ja firmadest, mida vahendab MolPort) koosnevat andmekomplekti. Andmekomplekti valiti ühendid kolme kriteeriumi järgi: lahustuvus vees, neeldumismaksimumi esinemine UV-Vis alas ja kättesaadavus. Valitud 122le ühendile mõõdeti jaotusteguri väärtused eksperimentaalselt nelja pH juures: 3, 5, 7.4 ja 9. Ühendite nimekirja koos eksperimentaalsete tulemustega on toodud lisades Tabelis L1. Pärast eksperimentaalsete mõõtmisi otsustati andmekomplektist eemaldada kaks ühendit: kristallviolett (*gentian violet*) ja rifampitsiin (*rifampicin*), sest need ühendid erinesid ülejäänud ühenditest. Kristallviolett on laetud ühend ning rifampitsiini molaarmass (822.94 g/mol) on suurem kui ülejäänud andmekomplektil (molaarmass kuni 500 g/mol).

Kuna eksperimentaalsete mõõtmistulemusi võrreldakse kaudsete arvutusmeetodite saadud oktanool-vesi jaotusteguri väärtusega, siis on oluline, et andmekomplekt esindaks raviainete keemilist ruumi. Selleks võrreldi andmekomplekti kinnitatud raviainetega. Vajalik informatsioon nii raviainete kui ka nende struktuuride osas saadi DrugBanki andmebaasist (versioon 5.1.1) [51]. Sellest valimist eemaldati ühendid (Joonis 1), mis olid lihtained, gaasid, anorgaanilised ühendid, ioonid, radikaalid, segud ja liiga suured (molaarmass > 500 g/mol). Molaarmassi piirväärtus valiti Lipinski viie reeglist (*Lipinski rule-of-five*) [52], millele allub enamik suukaudselt manustatavatest ravimitest. Algsest 2388st ühendist jäi seejärel alles 1735.

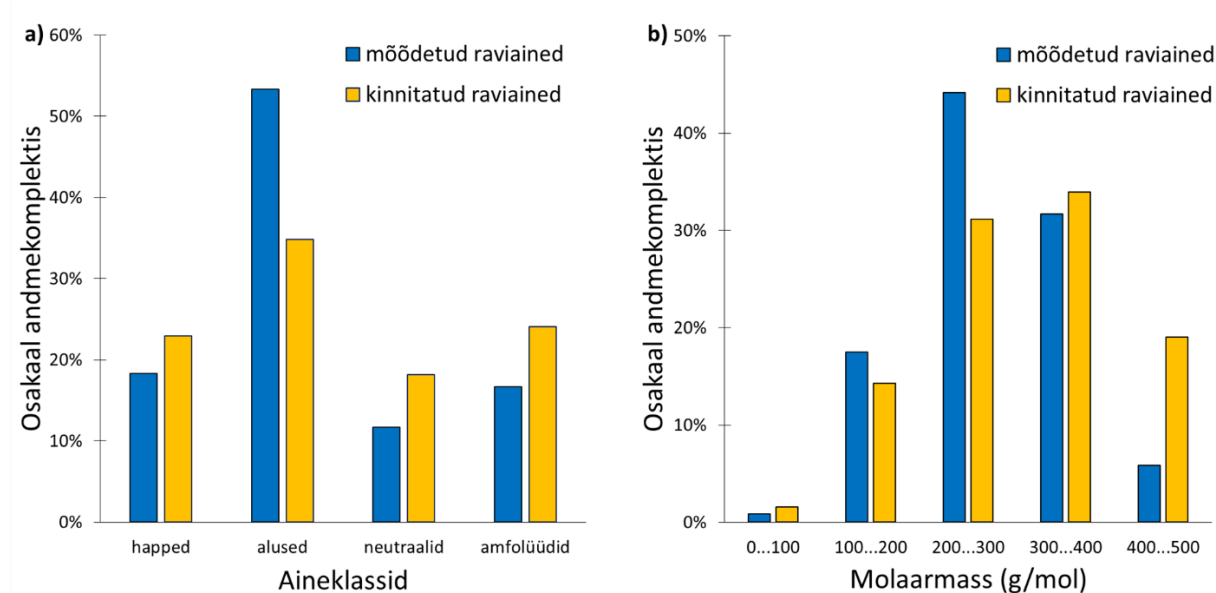


Joonis 1. Kinnitatud raviainete andmekomplekti elimineerimiskriteeriumid

Mõlema andmekomplekti aineklassilise jaotuse visualiseerimiseks ja omavaheliseks võrdlemiseks määrati aineklassid vastavalt kirjanduses toodud põhimõtetele [1]:

- happed: happelise rühma $pK_a < 12$;
- alused : aluselise rühma $pK_a > 0$;
- amfolüüdid: happelise rühma $pK_a < 12$; aluselise rühma $pK_a > 0$.
- neutraalid: happelise rühma $pK_a > 12$; aluselise rühma $pK_a < 0$;

Kõikide ühendite happelistele ja aluseliste rühmadele ennustati pK_a väärtused ChemAxoni tarkvaraga *JChem for Office* [53] ning nende põhjal jagati ühendid aineklassidesse. Nii eksperimentaalselt mõõdetud raviainete kui kinnitatud raviainete andmekomplektidesse kuulunud ühendite aineklassilisest jaotusest (Joonis 2) on näha, et mõõdetud ja kinnitatud raviainete andmekomplektid on sarnase jaotusega nii aineklasside kui ka molaarmassi vahemike lõikes. Mõõdetud raviainete andmekomplekti puhul on märgata kallutatust väiksema massiga ühendite poole. Peamiseks põhjuseks on lahustuvusprobleemid molaarmassi kasvamisega, mis takistavad eksperimendi läbiviimist.



Joonis 2. Andmekomplektide jaotus a) aineklasside ja b) molaarmasside kaupa.

2.2. Log D väärtuste mõõtmine

2.2.1. Lahuste valmistamine

Enne lahuste valmistamist küllastati üksteises Milli-Q vesi ning oktanool (1-oktanool, Sigma-Aldrich, 99%). Küllastumise kiirendamiseks segati mõõduka kiirusega Milli-Q vett ja oktanooli 8 tundi, faaside eraldumiseks hoiti segu üleöö inkubaatoris (Velp Scientifica FOC-120i) 25.0 °C juures. Seejärel eraldati vee ja oktanooli faasid üksteisest jaotuslehtis. Veefaas

filtreeriti läbi filterpaberi (Munktell 00M), oktanool aga läbi G4 klaasfiltril. Filtreeritud veefaasi kasutati puhverlahuste valmistamiseks.

Puhverlahusena kasutati Britton-Robinsoni puhvrit, mis on stabiilne laias pH-vahemikus (pH 2...12) [54]. Puhver sisaldas oktanooliga küllastatud Milli-Q vett, äädikhapet (Sigma-Aldrich, 99.8–100.5%), fosforhapet (UNI-CHEM, min 85%) ja boorhapet (BioTop, analüüsipuhas). Ioonse tugevuse reguleerimiseks 0.15 M-ni kasutati naatriumkloriidi (Sigma) ning vajaliku pH saavutamiseks lisati ~1 M naatriumhüdroksiidi (Chemapol, min 98%) lahust. Puhverlahuseid säilitati toatemperatuuril ja pimedas.

Puhverlahuste pH mõõdeti Mettler-Toledo pH-meetriga SevenCompact S210, millega olid ühendatud pH-elektroodid Elmetron EPS-1 16074/15 ja VWR 662-1788. pH-meeter kalibreeriti puhverlahustega (Fluka), mille pH väärtused olid 4.00, 7.00 ja 9.00.

Uuritavad raviained kaaluti katsutitesse 0.01 mg loetavusega kaalul AND HR-202 ning lahustati DMSOs (Fluka, $\geq 99.8\%$). Valmistatud lähtelahuste kontsentratsioonid olid 50–2000 μM . Lahuseid säilitati külmkapis.

2.2.2. Eksperimendi kirjeldus

Eksperiment põhines loksutusmeetodi protseduuril, kus võrreldes traditsioonilise meetodiga vähendati solventide ruumalasid ja proovi kogust. Sõltuvalt oodatavast $\log D$ väärtusest kasutati erinevaid oktanool-vesi ruumalasuhteid, et mõlema faasi kontsentratsiooni oleks võimalik usaldusväärselt määrata. [13, 55]

Kasutatud oktanool-vesi (o:v) ruumalasuhted olid 3:1, 1:1, 1:5, 1:19 ja 1:190, millest esimeste kolme jaoks kasutati 1.5 ml klaasviaale, kahe viimase jaoks aga 4 ml klaasviaale. Lähtelahuseid lisati viaalidesse, arvestades sellega, et DMSO lõppkontsentratsioon oleks maksimaalselt 0.5%. Selline kontsentratsioon valiti, et vältida DMSO kui kaassolvendi mõju eksperimentidele, kuna kõrgem DMSO kontsentratsioon võib põhjustada $\log D$ väärtuste alahindamist [56]. Iga pH juures teostati igale uuritavale ühendile kolm paralleelmõõtmist. Eksperiment sooritati temperatuuril 25.0 °C.

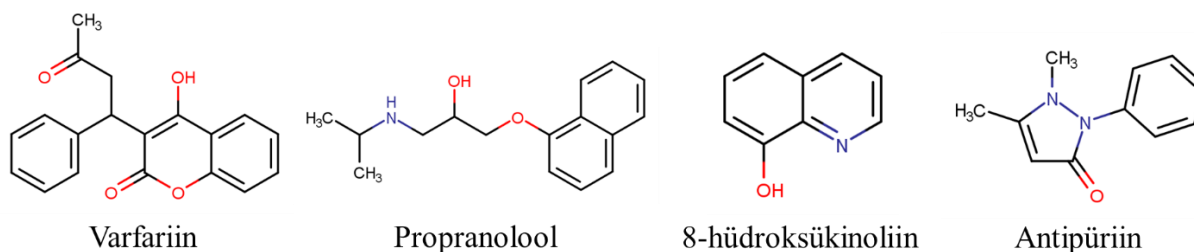
Esmalt lisati viaalidesse puhverlahus, seejärel uuritava ühendi lähtelahus (peatükk 2.2.1) ja oktanool. Viaalid asetati loksutile (BioSan Multi-bio Shaker) ning loksutati inkubaatoris (Velp Scientifica FOC-120i) 1 h. Seejärel tsentrifuugiti (TY5.375-4261-76 OPH-8YXJ14.2) faaside selgeks eraldamiseks viaale 10 min 2000 rpm juures. Enne mõõtmist seisid viaalid 1 tunni inkubaatoris 25.0 °C juures, et taastada faasidevaheline tasakaal ning katsetemperatuur.

Pärast seismist pipeteeriti sobiv kogus mõlemast faasist 96 kaevuga UV-mikroplaadile (Greiner bio-one) ning mõõdeti neelduvust spektromeetriga BMG LABTECH SPECTROStar^{Nano} vahemikus 220–500 nm sammuga 1 nm. Liiga kõrge neelduvuse korral lahjendati veefaasi vastava puhverlahusega, oktanooli faasi etanooliga, vajadusel korrati lahjendusprotseduuri.

Eksperimendi andmete töötlemine toimus programmidega MARS Data Analysis Software (versioon 2.40, BMG LABTECH) ja MS Excel 2013.

2.2.3. Eksperimendi korratavus

Eksperimendi korratavuse hindamiseks mõõdeti nelja ühendi log *D* väärtused kolmel päeval kõikidel pH väärtustel (3, 5, 7.4, 9). Mõõtmispäevadel sooritati ühenditega kolm paralleelkatset. Valitud ühendid esindasid kõiki uuritavaid aineklasse: varfariin (*warfarin*) kui hape, propranolool (*propranolol*) kui alus, 8-hüdrosükinoliin (*8-hydroxyquinoline*) kui amfolüüt, antipüriin (*antipyrine*) kui neutraal.



Joonis 3. Korratavuse hindamiseks kasutatud ühendid

Saadud tulemustest arvutati iga mõõtmispäeva paralleelkatsetest keskmine väärtus ja standardhälve, et hinnata eksperimendi korduvust. Lisaks arvutati keskmine väärtus üle eksperimendi andmete (ühe pH puhul korraga) ning kogutud standardhälve. Kogutud standardhälbe kasutamine võtab arvesse eri päevade standardhälbeid ning võimaldab usaldusväärsemalt määrata korratavust. Kogutud standardhälbe arvutamiseks kasutati valemit (10), mis hõlmab erinevate mõõtmiste standardhälbeid ($s_1, s_2, \dots$), mõõtmiste arvu mõõteseerias ($n_1, n_2, \dots$) ja mõõteseeriade arvu (k). [57]

$$s_{kogutud} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2 + \dots + (n_k - 1)s_k^2}{n_1 + n_2 + \dots + n_k - k}} \quad (10)$$

2.2.4. Eksperimendi määramispiir ja avastamispiir

Tulemuste arvutamisel võeti arvesse mõõdetud signaali tugevust, mis pidi olema üle avastamis- (LoD) ja määramispiiri (LoQ). Selleks mõõdeti 50 tühiproovi, kus puhverlahusele ja oktanoolile lisati samasugune kogus DMSO-d nagu eksperimentis. Tühiproovidega tehti kogu ettevalmistus sarnaselt uuritud ühenditele, nii loksutamine, tsentrifuugimine kui ka seismine. Mõõdetud spektritest arvutati välja neelduvuse keskmine ja standardhälve iga lainepikkuse jaoks. Avastamispiir defineeriti neelduvuse keskmise ja kolmekordse standardhälbe summana, määramispiir neelduvuse keskmise ja kümnekordse standardhälbe summana. [58]

2.3. *Log D* väärtuste ennustamine

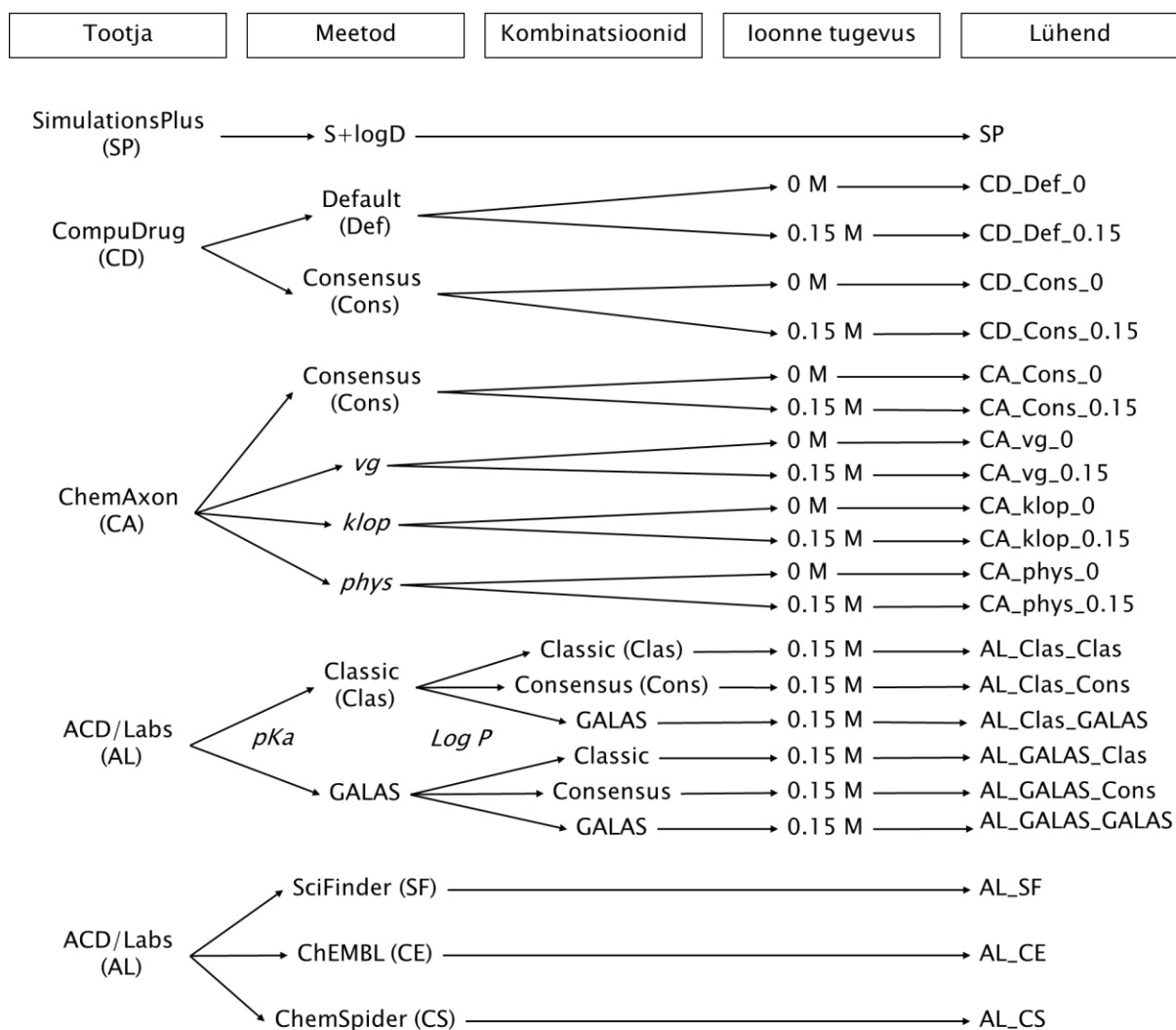
$\log D$ väärtused ennustati mõlemale andmekomplektile neljal pH-l, mida kasutati ka eksperimentis (3, 5, 7.4 ja 9). Tabel 4 näitab jaotusteguri ennustamiseks kasutatud tarkvarasid.

Tabel 4. Jaotusteguri ennustamiseks kasutatud tarkvarad

Tootjafirma	Tarkvara	Versioon	Mudelid	Ioonne tugevus (M)	Viide
SimulationsPlus	ADMET Predictor®	9	S+ $\log D$	*	[24]
CompuDrug	Pallas PrologD	3.8.1.2.	Log P : Consensus, Default	0 ja 0.15	[31]
ChemAxon	Calculator Plugin cxcalc	18.27.0.	Consensus, vg , $klop$, $phys$	0 ja 0.15	[30]
ACD/Labs	Percepta $\log D$	14.3.0.	pK_a : Classic, GALAS $\log P$: Classic, GALAS, Consensus	0.15	[21]
ACD/Labs	Andmebaasid: SciFinder, ChEMBL, ChemSpider	11.02 (SF)#	pH 3, 5 ja 9 SciFinder, pH 7.4 ChEMBL ja ChemSpider	*	[59,60,61]

- teiste andmebaaside puhul pole tarkvara versiooni esitatud; * - informatsioon on puudulik

Valituks osutusid tarkvarad, mis olid vabavaralised ja need, mida saadi võrdluseks kasutada tasuta või tagasihoidliku summa eest. Selle tõttu jäi valimist välja SLIPPER (Tabel 2). Kasutatud tarkvarade ennustusmeetodite eristamiseks koostati lühendid, mis tuletati tootjafirma, meetodi(te) ja ioonse tugevuse põhjal (Joonis 4).



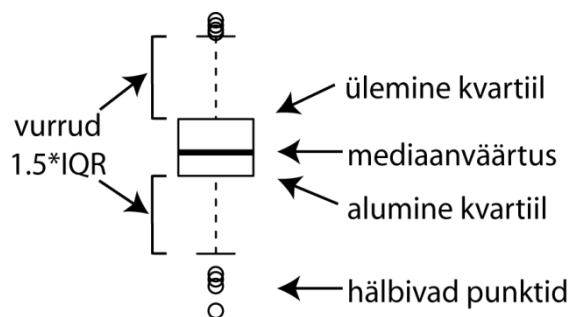
Joonis 4. Kasutatud ennustusmeetodite nimetamine ja lühendamine

2.4. Andmeanalüüs

Kogutud andmehulgad töödeldi ja süstematiseeriti tabelarvutustarkvaras MS Excel 2013. Andmeid võrreldi vabavaralise tarkvaraga R [62]. Võrdluseks kasutati karpdiagramme ja korrelatsioonimaatrikseid.

Karpdiagrammide (tuntud ka kui karp-vurrud diagrammid, Joonis 5) analüüs annab esmase vaate ja suure pildi sellest, kui ühtlaselt hindavad ennustusmeetodid log D väärtusi. Diagrammide abil hinnati ennustatud väärtuste erinevust eksperimentaalsetest väärtustest ja kallutatust eksperimentaalse väärtuse suhtes. Hinnang ennustuste headuse kohta meetodite lõikes tehti mediaanväärtuse, selle nulljoone suhtes paiknemise ja kasti suuruse põhjal: ülemise ja alumise kvartiili vahele jääb 50% andmepunktidest. Lisaks jälgiti vurrude pikkust, mis näitavad 1.5-kordset kvartiilivahemikku (IQR, ülemise ja alumise kvartiili vahe), millest sõltub, kui suure ennustuserinevuse korral loetakse punkt hälbivaks. Mida laiem on kvartiilide

vahe, seda kõrgemal on piir, millest alates liigitatakse ennustustulemus hälbijaks. Tugevalt hälbivateks (edaspidi hälbivateks) punktideks defineeriti need punktid, mis ei mahu vurrude piiridesse.



Joonis 5. Karpdiagrammi komponentide seletus

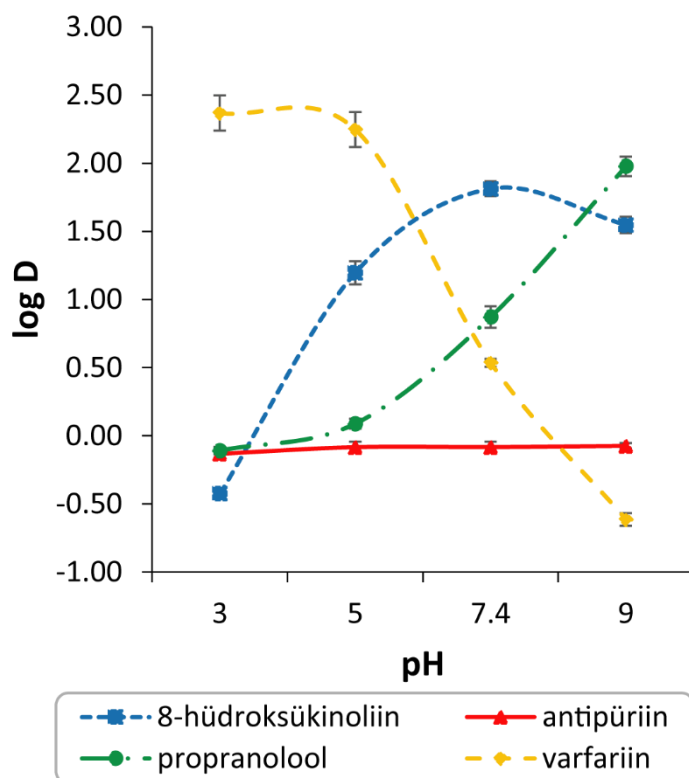
Detailsem vaade iga andmeseeria võrdlusel saadi seeriavaheliste korrelatsioonide analüüsil. Seda teostati korrelatsioonimaatriksiga, mis aitas konsolideeritult visualiseerida ja võrrelda eksperimentaalsete andmete korrelatsiooni ennustustega determinatsioonikordaja (R^2) alusel. Lisaks vaadeldi iga korrelatsiooni eraldi ja teostati detailne hälbijate analüüs, mis andis ülevaate iga ennustusmeetodi rakenduspiiridest.

3. Tulemused

3.1. Eksperimendi tulemused

3.1.1. Eksperimentaalsed andmed

Jaotusteguri eksperimentaalsed väärtused neljal pH-l mõõdeti 122 raviainele (lisades Tabelis L1), mis kuuluvad nelja aineklassi: happed, alused, amfolüüdid ja neutraalid. Sõltuvalt aineklassist, on pH muutumisel muut log D väärtusele erinev ning joonistuvad välja nende omased pH-hüdrofiilsuse/lipofiilsuse profiilid (Joonis 6). Hapete korral (Joonis 6, varfariin) langeb log D väärtus pH kasvades, kõrgema pH juures on rohkem molekule veefaasis ioniseerunud. Aluste puhul (Joonis 6, propranolool) on vastupidi – madala pH juures on veefaasis enamik molekule ioniseeritud vormis ning seetõttu ka log D väärtus madalam. Amfolüütidel (Joonis 6, 8-hüdroksükinoliin) on isoelektrilisest punktist madalamatel pH-del aluste omadused, kõrgematel aga hapetele iseloomulik kõver. Neutraalsetel ühenditel (Joonis 6, antipüriin) ei sõltu jaotusteguri väärtus pH-st. [2, 15]



Joonis 6. Näidisprofiilid erinevatele aineklassidele koos veavälpadega

3.1.2. Eksperimenti korratavus

Eksperimenti korratavuse hindamiseks valiti igast aineklassist esindaja, millele mõõdeti kõikide kasutatud pH-de juures $\log D$ väärtus kolmel erineval päeval kolme paralleelkatsega. Korratavuse hindamiseks ja pH-hüdrofiilsuse/lipofiilsuse profiilide näitlikustamiseks kasutatud ühendid olid ühesugused. Tabel 5 sisaldab kõigi kolme katse tulemusi valitud nelja ühendi jaoks koos standardhälbe. Keskmise tulemus on esitatud kui aritmeetiline keskmine jaotusteguri väärtustest ning standardhälve arvutati vastavalt kogutud standardhälbe valemile (10). Tulemustest saab järeldada, et eksperiment oli korratav standardhälbe piires. Kõige enam hälbisid varfariini $\log D$ väärtused pH 3 ja 5 juures, kus oluliseks veallikaks oli madal oktanooli faasi ruumala (20 μ l).

Tabel 5. Eksperimenti korratavus

Ühend	Katse	pH 3		pH 5		pH 7.4		pH 9	
		$\log D$	SD	$\log D$	SD	$\log D$	SD	$\log D$	SD
8-hydroxyquinoline	I	-0.43	0.02	1.21	0.12	1.80	0.07	1.55	0.08
	II	-0.41	0.01	1.24	0.07	1.87	0.05	1.59	0.03
	III	-0.43	0.02	1.14	0.06	1.77	0.05	1.50	0.06
	Keskmine	-0.42	0.02	1.20	0.09	1.81	0.06	1.55	0.06
Antipyrine	I	-0.17	0.02	-0.07	0.05	-0.04	0.04	-0.05	0.03
	II	-0.12	0.03	-0.09	0.04	-0.10	0.05	-0.08	0.01
	III	-0.11	0.03	-0.09	0.03	-0.10	0.02	-0.08	0.02
	Keskmine	-0.13	0.03	-0.08	0.04	-0.08	0.04	-0.07	0.02
Propranolol	I	-0.03	0.03	0.02	0.05	0.89	0.08	1.93	0.09
	II	-0.13	0.02	0.14	0.04	0.85	0.07	2.07	0.04
	III	-0.17	0.03	0.11	0.02	0.88	0.09	1.93	0.07
	Keskmine	-0.11	0.03	0.09	0.04	0.87	0.08	1.98	0.07
Warfarin	I	2.50	0.10	2.14	0.13	0.53	0.02	-0.60	0.04
	II	2.37	0.07	2.26	0.10	0.59	0.04	-0.62	0.04
	III	2.29	0.19	2.29	0.15	0.49	0.02	-0.62	0.06
	Keskmine	2.37	0.13	2.25	0.13	0.54	0.03	-0.61	0.05

3.1.3. Eksperimenti tulemuste usaldusväärsus

Eksperimenti tulemuste usaldusväärseks mõõtmiseks on oluline õige oktanool-vesi ruumalasuhe. Vastasel juhul on võimalik, et ühe faasi kontsentratsioon on väga kõrge, samas kui teisel faasil jääb mõõdetav signaal alla määramispiiri. Selle eelduse kontrollimiseks viidi läbi eksperimentid, kus kasutati kõiki oktanool-vesi (o-v) ruumalasuhteid (3:1, 1:1, 1:5, 1:19, 1:190). Eksperimentis kasutati kõigi nelja pH juures varfariini kui võrdlemisi laia $\log D$ väärtuste vahemikuga ühendit ning neutraalset antipüriini pH 7.4 juures. Saadud tulemusi väljendab Tabel 6. Tulemuste võrdlemiseks kasutati korratavuse katses (peatükk 3.1.2, Tabel

5) saadud üldkeskmisi tulemusi koos kogutud standardhälvetega. Kui vähemalt ühe faasi kontsentratsioon jäi alla määramispiiri, on see tähistatud „#“-ga.

Tabelist (Tabel 6) saab järeldada, et oktanool-vesi ruumalasuhe mängib olulist rolli usaldusväärsel mõõtmisel. Mida lipofiilsem on ühend, seda väiksemat kogust oktanooli tuleks katses kasutada. Hüdrofiilsemate ühendite puhul aga tuleb vähendada veefaasi ruumala ning suurendada oktanooli ruumala. Kuigi pH 3 ja 5 juures ei lähe katsetulemused üldkeskmiste väärtustega vea piires kokku, on oluline märkida, et nii väikese oktanooli koguse pipeteerimine (kokku viaalis 3.8 ml puhvrit ja 20 µl oktanooli) on suur veallikas.

Tabel 6. Log *D* väärtuste mõõtmine erinevate oktanool-vesi ruumalasuhetega

pH/o-v suhe	Warfarin				Antipyrine
	3	5	7.4	9	7.4
3:1	#	#	#	-0.66	#
1:1	#	#	0.59	-0.62	-0.06
1:5	#	#	0.53	-0.58	-0.12
1:19	#	#	0.58	#	-0.12
1:190	2.00	2.05	#	#	#

3.2. Eksperimendi tulemuste võrdlus ennustatud väärtustega

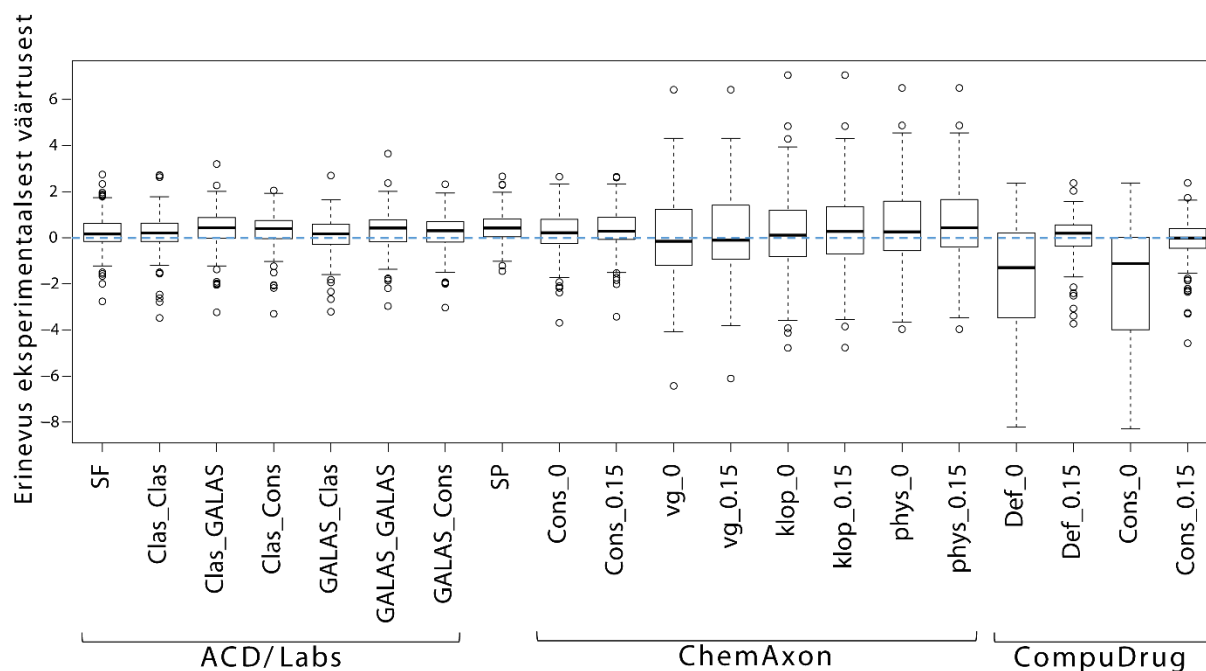
Log *P* ennustatud väärtuste kokkulangemist eksperimentaalsete tulemustega on varasemalt korduvalt võrreldud [8, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72]. Võrdlustes on varieeritud ühendite tüüpi (nt ravimid, pestitsiidid), valimi suurust, ennustatud väärtuste päritolu ja eksperimentaalseid mõõtmistehnikaid. Sageli on probleemiks ennustuste ebaühtlus – võrreldes eksperimentaalsete väärtustega ennustatakse jaotuskoefitsienti nii üle kui alla reaalsete tulemuste.

Log *D* ennustusi eri tarkvarade lõikes on üksikutes uurimustes omavahel võrreldud, kasutades võrdlusparameetritena ruutjuurt ruutkeskmisest hälbest (RMSE, *root mean squared error*) ja keskmist absoluutviga (MAE, *mean absolute error*) [18,19]. Uuritud ja võrreldud andmekomplektid olid üsna suured (vastavalt ~8000 ja ~18000 ühendit), kuid arvutuseeskirju võrreldi vaid pH 7.4 juures.

3.2.1. Võrdlus pH 3 juures

pH 3 juures (Joonis 7) langeb ennustuste erinevuste mediaanväärtuste põhjal eksperimentaalsete väärtustega (mediaan on kõige nullilähedasem) kõige paremini kokku CompuDrug Cons_0.15 (-0.01, vt meetodite tähistusi Joonis 4), sellele järgnevad ChemAxon

vg_0.15 ja klop_0 mediaanväärtustega vastavalt -0.11 ja 0.11. Kõige kaugemal nulljoonest asuvad CompuDrugi ennustusmodelid, kus ioonne tugevus on 0 M (Def_0 ja Cons_0).

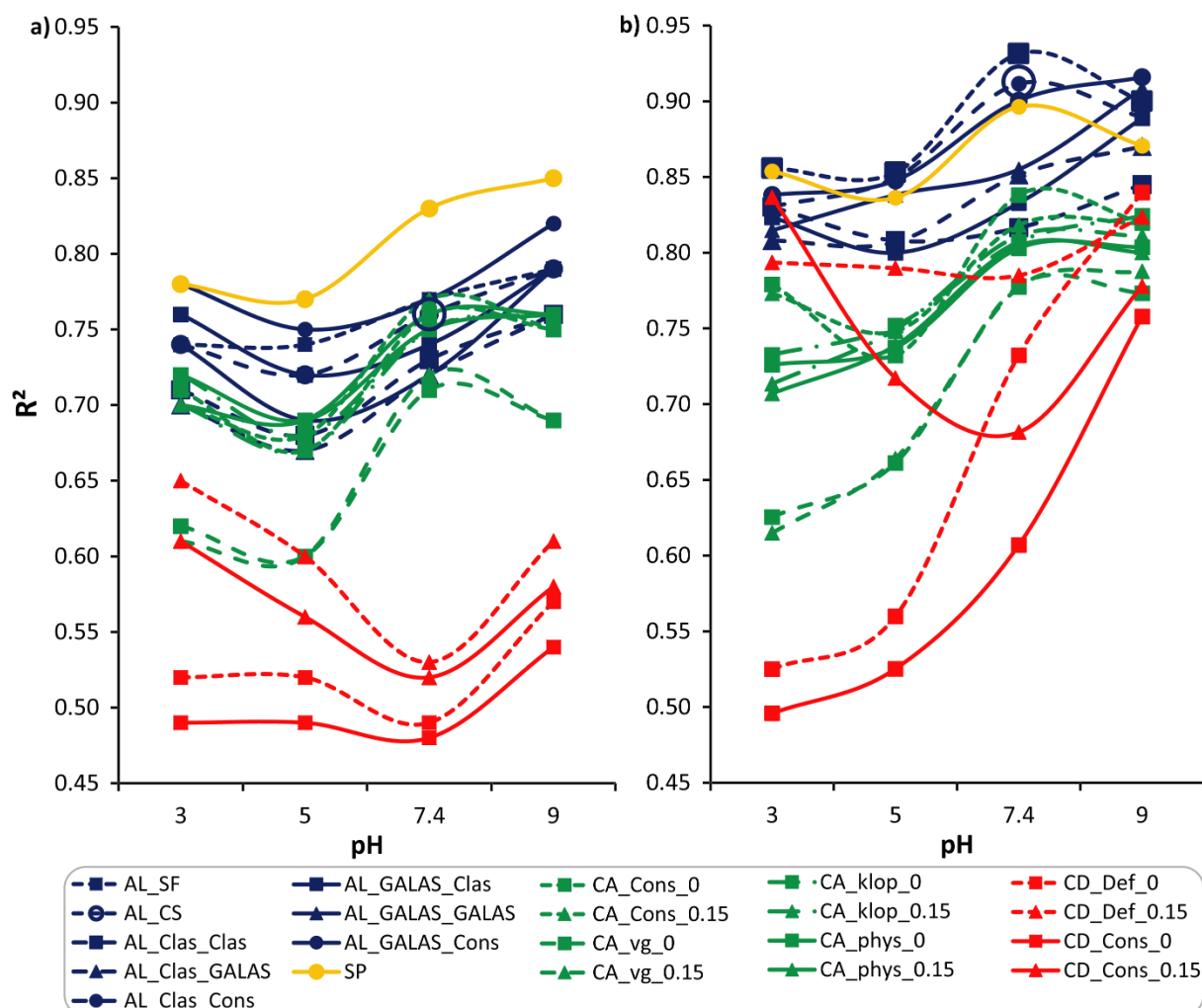


Joonis 7. Ennustatud väärtuste erinevus eksperimentaalist väärtustest pH 3 juures

Täpseima mediaanväärtusega meetod CompuDrug Cons_0.15 ei ole aga kõige kitsama kvartiilide väärtuste vahega. Kitsaim kvartiilide vahe (0.78 ühikut) on ACD/Labsi SF ja SimulationsPlusi meetoditel, mis näitab nende ennustuste väikest hajuvust, aga ka seda, et võrreldes mõne teise ennustusmeetodiga loetakse kõrvalekalduvad punktid hälbivateks madalamate ennustuserinevuste juures. pH 3 korral on ühtlaselt kitsaste kastidega ACD/Labsi ja SimulationsPlusi ennustusmeetodid. ChemAxoni konsensusmeetodid (Cons_0 ja Cons_0.15) on samuti üsna kitsaste kvartiilide vahega, kuid tarkvara teised ennustusmeetodid hajuvad palju rohkem. Suurimat hajuvust ennustustäpsuse osas näitavad CompuDrugi ennustusmodelid 0 M ioonse tugevuse juures ja kõik ChemAxoni ennustusmeetodid peale konsensusmeetodi. Sealjuures on nende meetodite korral ennustuserinevuste hajuvusest tulenevalt hälbijaid vähe või puuduvad need sootuks.

Vaadates pH 3 juures ennustuste korrelatsiooni eksperimentiga (Joonis 8a), on näha, et kõige paremini korreleeruvad ACD/Labsi GALAS_Cons ja SimulationsPlus (mõlemal $R^2 = 0.78$). Kõige märgatavamad erinevused determinatsioonikordaja osas tulevad välja, kui võrrelda erinevust CompuDrugi ennustusmeetodi erinevate ioonsete tugevuste vahel. Kasutades eksperimentiga ühesugust ioonset tugevust 0.15 M, on R^2 väärtus 0.12...0.13 ühikut kõrgem kui vastava 0 M ioonse tugevuse juures. ChemAxoni ennustusmeetodite puhul

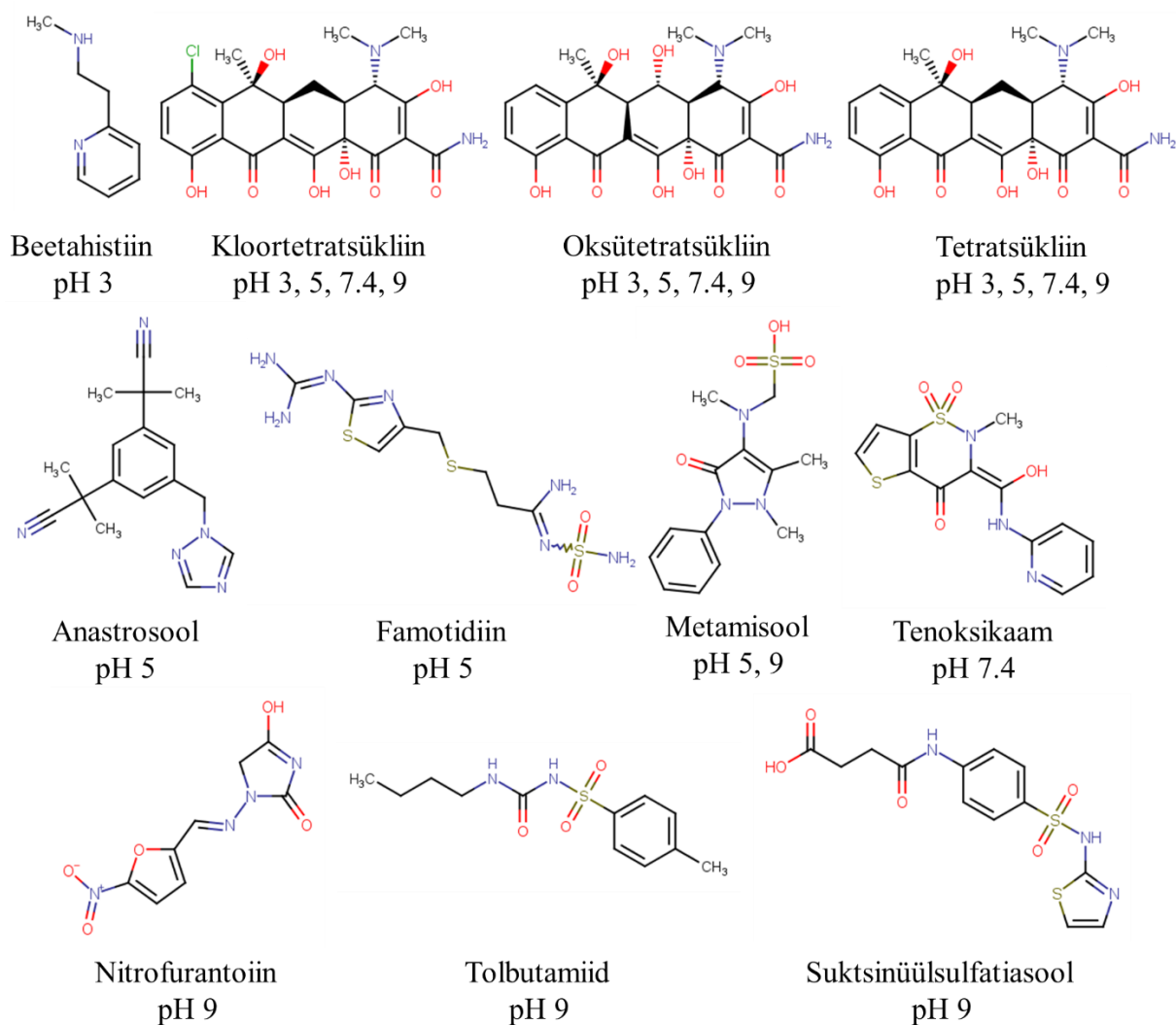
ei põhjusta ioonne tugevus nii märkimisväärtset erinevust, piirdudes suurenemisega kuni 0.02 ühikut. Karpdiagrammide ja korrelatsioonide võrdlus CompuDrugi Cons_0.15 meetodi korral näitab, et nullilähedane mediaanväärtus ei kirjelda alati head korrelatsiooni eksperimentaalsete andmetega ja viitab vajadusele analüüsida hälbijaid detailsemalt.



Joonis 8. Eri meetodite ennustuste korrelatsioon eksperimentaalsete andmetega a) enne ja b) pärast hälbijate eemaldamist

Hälbijate mõju uurimiseks korrelatsioonile eemaldati hälbivad punktid ning arvutati uued R^2 väärtused (Joonis 8b). Tarkvaraüleselt oli kõige rohkem hälbijaid ACD/Labsil (20), kõige vähem SimulationsPlusil (7). Meetodipõhiselt hälbisid raviaineid kõige rohkem CompuDrugi Cons_0.15 ja ACD/Labsi SF ennustusmeetoditega, kus leiti vastavalt 15 ja 12 hälbijat, kõige vähem aga CompuDrugi Def_0 ja Cons_0 meetodid vastavalt 0 ja 1 hälbijaga. pH 3 juures osutus kõikide tarkvarade vähemalt ühe meetodiga hälbivaks ühendiks beetahistiin (*betahistine*, Joonis 9), mis struktuuri põhjal tundub küll lihtne ühend, kuid mille hälbimise tõenäoliseks põhjuseks on kuulumine aluste aineklassi – madalal pH-l on veefaasis

suur osa ühendist ioniseerunud vormis, mida ei suudeta hästi arvesse võtta. Kõikide teiste ennustusmeetodite (välja arvatud SimulationsPlus) ühisteks hälbijateks (hälbis vähemalt ühe ennustusmeetodiga, Joonis 9) osutusid kloortetratsükliin (*chlortetracycline*), oksütetratsükliin (*oxytetracycline*) ja tetratsükliin (*tetracycline*). Nende hälbimist põhjustab tõenäoliselt keemilise struktuuri keerukus – neli kõrvutiasetsevat tsüklit ja palju ionisatsioonitsentreid muudavad pK_a ennustamise keerulisemaks.



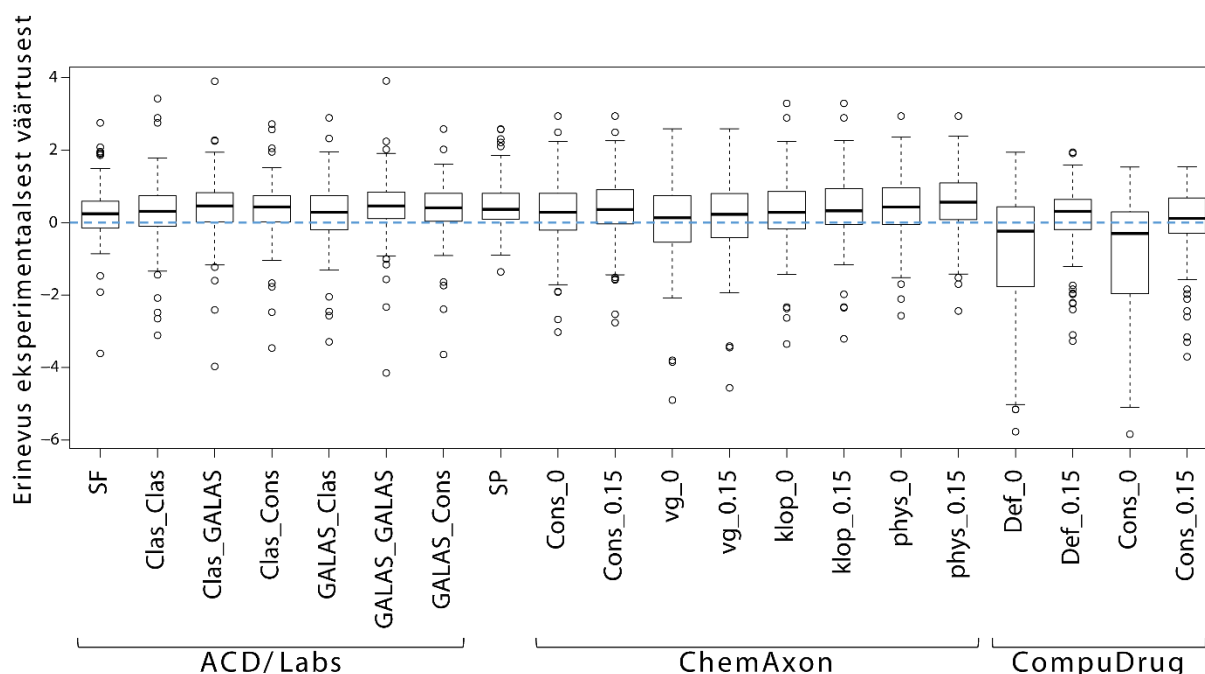
Joonis 9. Hälbivate ühendite struktuurivalemid vastavate pH väärtuste juures

Kõige rohkem mõjutas hälbijate eemaldamine (Joonis 8b) CompuDrugi ennustusmeetodite korrelatsiooni eksperimendiga 0.15 M ioonse tugevuse juures, kui determinatsioonikordaja kasvas 0.23 (Cons_0.15) ja 0.14 ühiku (Def_0.15) võrra. Sealjuures eemaldati esimesest 15, teisest aga 8 hälbijat. Kõige vähem muutusid ChemAxoni eraldiseisvad ennustusmeetodid, kus mõnel juhul korrelatsiooni muutust ei täheldatud. Samuti ei muutunud R^2 väärtus CompuDrugi ennustusmeetoditele 0 M ioonse tugevuse juures, kuid

tulemus oli ootuspärane, kuna Def_0 korral puudusid hälbijad ning Cons_0 korral oli neid vaid üks. pH 3 korral oli parim kokkulangevus eksperimendi ja ennustatud andmete vahel ACD/Labsi ennustatud väärtustega, mis saadi SciFinderi andmebaasist ($R^2 = 0.86$) ja SimulationsPlusiga ($R^2 = 0.85$). Mõlemal juhul tuleb arvestada, et ennustustulemused on natuke üle hinnatud. Huvitav on aga see, et ACD/Labsi tarkvara viimase versiooni meetodid ei andnud kokkulangevaid tulemusi andmetega SciFinderi andmebaasis, mis on saadud tarkvara erinevate versioonidega.

3.2.2. Võrdlus pH 5 juures

pH 5 juures (Joonis 10) on eri meetodite ennustuste hajuvus ühtlasem kui pH 3 juures (peatükk 3.2.1). Mediaanväärtuse põhjal on eksperimendiga kõige rohkem sarnasemaid väärtusi taas CompuDrugi konsensusmeetodiga 0.15 M ioonse tugevuse juures, järgnevad ChemAxoni *vg*-meetodid (*vg_0* ja *vg_0.15*). pH 5 juures on ennustuste mediaanväärtus süstemaatiliselt 0.2...0.4 ühikut nullist kõrgem, mis tähendab, et oluline osa ennustusi on üle hinnatud. Ainsad meetodid, kus sarnaselt pH 3-ga hinnatakse ülekaalukalt ennustatud väärtusi eksperimendist madalamaks (mediaan on negatiivne), on CompuDrugi ennustused 0 M ioonse tugevuse juures (Cons_0 ja Def_0).



Joonis 10. Ennustatud väärtuste erinevus eksperimentaalistest väärtustest pH 5 juures

Ülemise ja alumise kvartiili väärtuste vahe on väikseim (0.72 ühikut) SimulationsPlusi ja ACD/Labsi Clas_Cons ennustuste korral. Üle kõigi ennustusmeetodite on kastide laiused ja

seeläbi ka ennustuserinevuste hajuvused ühtlasemad kui pH 3 korral (peatükk 3.2.1). Kõige suurema hajuvusega ennustused on taas CompuDrugi Cons_0 ja Def_0 meetodite korral, mis näitab veelkord ioonse tugevuse arvestamise olulisust jaotusteguri arvutuslikul hindamisel.

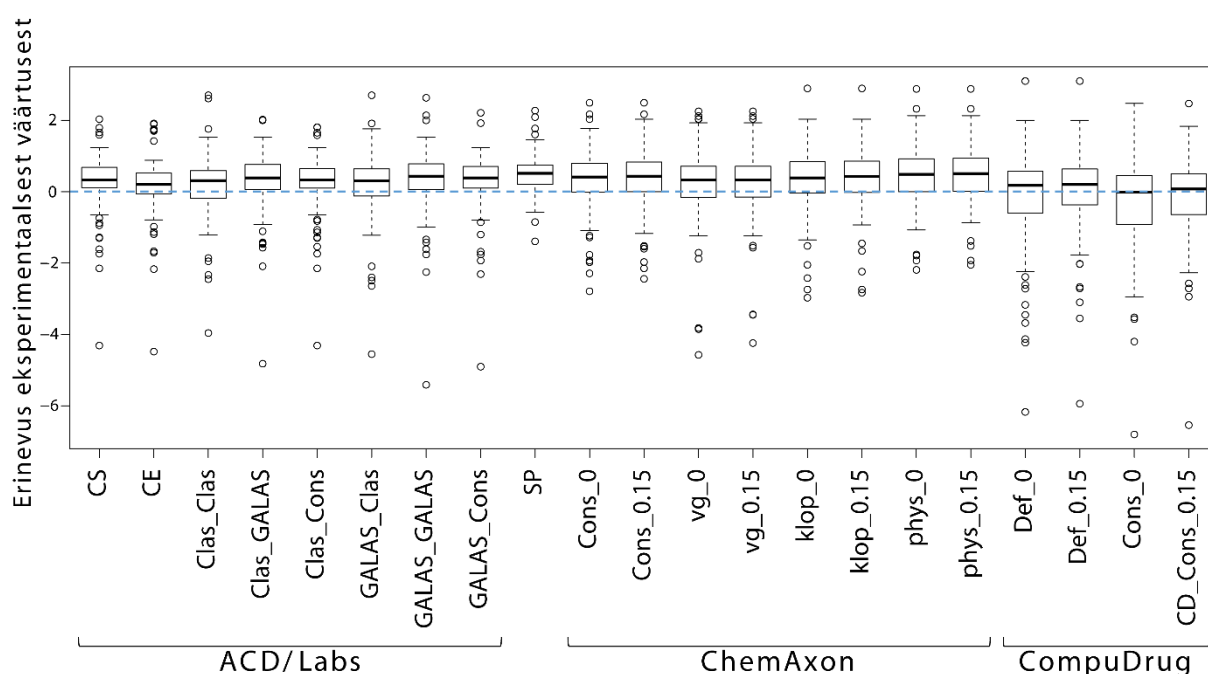
Kuigi CompuDrugi Cons_0.15 ennustused sisaldavad olulisel hulgal eksperimendiga sarnaseid ennustusi, siis parima korrelatsiooni (Joonis 8a) pH 5 juures saavutavad SimulationsPlusiga tehtud ennustused ($R^2 = 0.77$), järgnevad ACD/Labsi GALAS_Cons ($R^2 = 0.75$) ja SF ($R^2 = 0.74$). Sarnaselt pH 3 tulemustele (peatükk 3.2.1) mõjutab ioonne tugevus korrelatsiooni vaid CompuDrugi ennustusmeetodites, kus determinatsioonikordaja Def ja Cons meetodite erinevate ioonsete tugevuste korral erineb vastavalt 0.23 ja 0.19 ühikut.

Üle kõikide ennustuste oli kõige rohkem hälbijaid (17) pH 5 juures ACD/Labsi ja CompuDrugi tarkvaradega. Meetodipõhiselt hälbisid kõige rohkem CompuDrugi Def_0.15 14 ja ACD/Labsi GALAS_GALAS 10 hälbijaga, kõige vähem CompuDrugi Cons_0 (2 hälbijat), ChemAxoni vg_0 ja vg_0.15 (mõlemal 3 hälbijat). Kõikide tarkvarade vähemalt ühe ennustusmeetodiga hälbis üks ühend – anastrosool (*anastrozole*, Joonis 9). Hälbimise põhjuseks võib struktuuri põhjal oletada suure lämmastiku osakaaluga tsükliit. Kõikide teiste ennustuste korral (välja arvatud SimulationsPlus) hälbisid vähemalt ühe meetodiga kloortetratsükliin, famotidiin (*famotidine*), metamisool (*metamizole*), oksütetratsükliin ja tetratsükliin (Joonis 9). Sarnaselt pH 3-le (peatükk 3.2.1), on tetratsükliinide korral hälbimise põhjus tõenäoliselt ühesugune. Famotidiini puhul võib probleemseks osutuda konjugeeritud lämmastiku süsteemid, millest tulenevalt võib struktuur esineda erinevates tautomeersetes vormides, ja väävli aatomite olemasolu. Metamisooli hälbimise arvatavaid põhjuseid saab selgitada struktuuri põhjal – molekulis on väävelhappe jääk, mis esineb ioniseerunud vormis ning lämmastiku aatomite paiknemine tsükliis. Hälbijate struktuurides esinevad eripärad näitavad ennustusmodelite rakenduspiire.

Hälbijate eemaldamise tulemusena paranesid kõikide meetodite ennustuste korrelatsioonid eksperimendiga. Kõige suuremat muutust oli näha CompuDrugi Def_0.15 ja Cons_0.15 ning ACD/Labsi GALAS_GALAS meetoditega, kus R^2 kasvas vastavalt 0.19, 0.16 ja 0.15 ühikut. Neist esimese meetodi suur determinatsioonikordaja kasv oli ootuspärane, sest eemaldati 14 hälbivat raviainet. Teiste meetodite ennustuste hälbijate arv oli väiksem, jäädes vahemikku 2...10. Parimad korrelatsioonid eksperimentaalsete väärtustega (Joonis 8b) saadi ACD/Labsi SF, Clas_Cons, GALAS_Cons ja GALAS_GALAS ning SimulationsPlusi ennustusmeetoditega. Sealjuures hajusid SimulationsPlusi kõrvalekalduvad punktid vähem kui ACD/Labsi meetoditel, mistõttu niisugune korrelatsiooni kasv (0.07 ühikut) oli ootuspäratu.

3.2.3. Võrdlus pH 7.4 juures

pH 7.4 juures paiknevad ennustuserinevused võrreldes eksperimendiga veelgi kitsamas vahemikus (Joonis 11) ja on võrreldes eelnevate pH-dega ühtlasemad, samas on tegemist endiselt süstemaatilise üleennustamisega. Mediaanväärtuse põhjal paiknevad nulljoonele kõige lähemal CompuDrugi Cons_0 (-0.02) ennustused, kuid sel ennustusmeetodil on kvartiilide vahe kõige laiem ja seeläbi ka hajuvus kõige suurem. Nulljoonest kõige kaugemal paiknevad SimulationsPlusi ennustused mediaanväärtusega 0.52, ent sel meetodil on ülemise ja alumise kvartiili vahe kõige kitsam. SimulationsPlusi ennustused on küll üsna väikese hajuvusega, aga sellegipoolest süstemaatiliselt ülehinnatud. Üle kõigi tarkvarade hajuvad enim CompuDrugi ennustusmeetodid.



Joonis 11. Ennustatud väärtuste erinevus eksperimentaalsetest väärtustest pH 7.4 juures

Korrelatsioon eksperimendiga (Joonis 8a) on kõige parem SimulationsPlusil ($R^2 = 0.83$). Järgnevad ACD/Labsi CE (joonisel Joonis 8a AL_SF nime all) ja GALAS_Cons ning ChemAxoni Cons_0.15, kus determinatsioonikordaja oli kõikide meetodite jaoks 0.77. Tarkvarasised ennustusmeetodid korreleerusid eksperimendiga sarnaselt: ACD/Labsi meetodite R^2 jäi vahemikku 0.72...0.77, ChemAxoni korral aga 0.71...0.77 ja CompuDrugi puhul 0.48...0.53 vahele. Nii madal korrelatsioon CompuDrugi meetoditega oli ootamatu, sest mediaanväärtuste põhjal olnuks ootuspärane parim seos vaadeldud pH-vahemikus.

Tarkvarapõhiselt oli kokku kõige enam hälbijaid ACD/Labsi ennustusmeetoditel (24), sealjuures hälbisid CE ja Clas_Cons ennustatud jaotusteguri väärtused 14 raviaine jaoks.

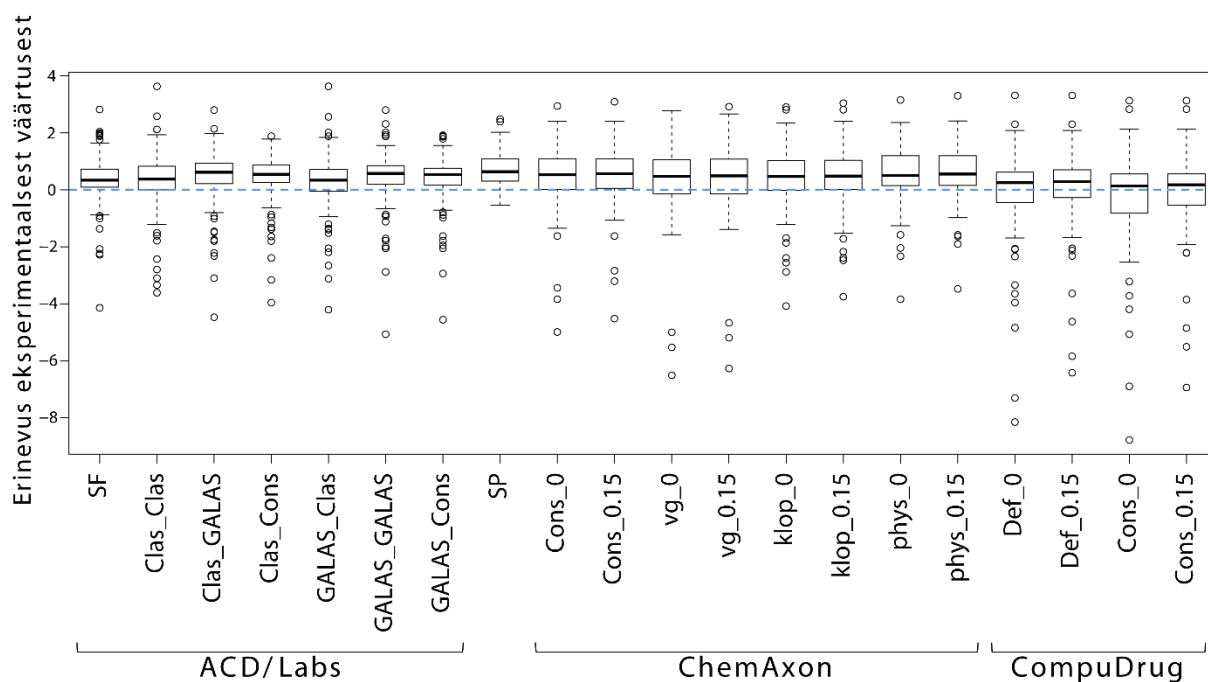
Kõige vähem oli hälbijaid aga CompuDrugi meetodiga Cons_0.15, kus hälbis 4 ühendit. Vähemalt ühe ennustusmeetodiga hälbis kõikide tarkvarade korral tenoksikaam (*tenoxicam*, Joonis 9), mille korral võis osutada probleemseks konjugeeritud süsteem ning lämmastiku ja väävli aatomite olemasolu. Kolme tarkvara vähemalt ühe ennustusmeetodiga hälbis vähemalt ühe meetodiga sarnaselt pH 5-ga metamisool (peatükk 3.2.2, Joonis 9). ACD/Labsi ja ChemAxoni meetoditele osutusid probleemseks ka tetratsükliinid (Joonis 9): oksütetratsükliin (hälbis 15 meetodiga), kloortetratsükliin ja tetratsükliin (mõlemad hälbisid 11 meetodiga).

Hälbijate eemaldamise mõju oli kõige suurem CompuDrugi mõlemale Def-meetodile, kus R^2 kasvas umbes 0.25 ühiku võrra. Järgnesid ACD/Labsi CE, Clas_Cons ja CS meetodid, mille puhul determinatsioonikordajad kasvasid keskmiselt 0.15 ühikut. Märkimisväärne determinatsioonikordaja kasv ACD/Labsi ennustusmeetoditele oli tõenäoliselt põhjustatud ühest hälbivast ühendist – metamisoolist, mille jaotusteguri väärtust alahinnati tugevalt.

3.2.4. Võrdlus pH 9 juures

Kvartiilide laius kasvab pH 9 juures (Joonis 12) võrreldes pH 7.4-ga (peatükk 3.2.3), kuid ühegi tarkvara ennustusmeetod ei paista silma drastiliselt suuremate muutuste poolest. Kõige rohkem on nulljoone ümber CompuDrugi Cons_0 ennustusi (mediaanväärtus 0.14), mis on samuti kõige laiema ülemise ja alumise kvartiili vahel. Kõige kitsam kvartiilide vahe pH 9 juures on ACD/Labsi GALAS_Cons meetodiga ennustatud väärtustel. Huvitav on märkida, et kõikide ennustusmeetodite mediaanväärtused on nulljoonest kõrgemal ehk tarkvarad ennustavad ühtlaselt kõrgemaid tulemusi võrreldes eksperimendiga.

Tundub üllatav, et pH 9 juures on pea kõikide meetodite ennustustel kõige kõrgem korrelatsioon eksperimendiga (Joonis 8a). Oletatavasti põhjustab seda andmekomplekti koostis, kus alustel on suurem osakaal võrreldes teiste keemiliste klassidega. Kuna alused on kõrgemal pH-l peamiselt mitteioniseerunud vormis, muutub niisugustele ühenditele jaotusteguri ennustamine lihtsamaks, sest $\log D$ väärtus sarnaneb rohkem $\log P$ väärtusega ning ennustatud pK_a väärtuse täpsus muutub vähemolulisemaks. Kõige paremini korreleeruvad eksperimendiga SimulationsPlusi ennustused ($R^2 = 0.85$), järgneb ACD/Labsi GALAS_Cons ($R^2 = 0.82$). Teiste ennustusmeetodite determinatsioonikordaja jääb 0.54...0.79 vahele.

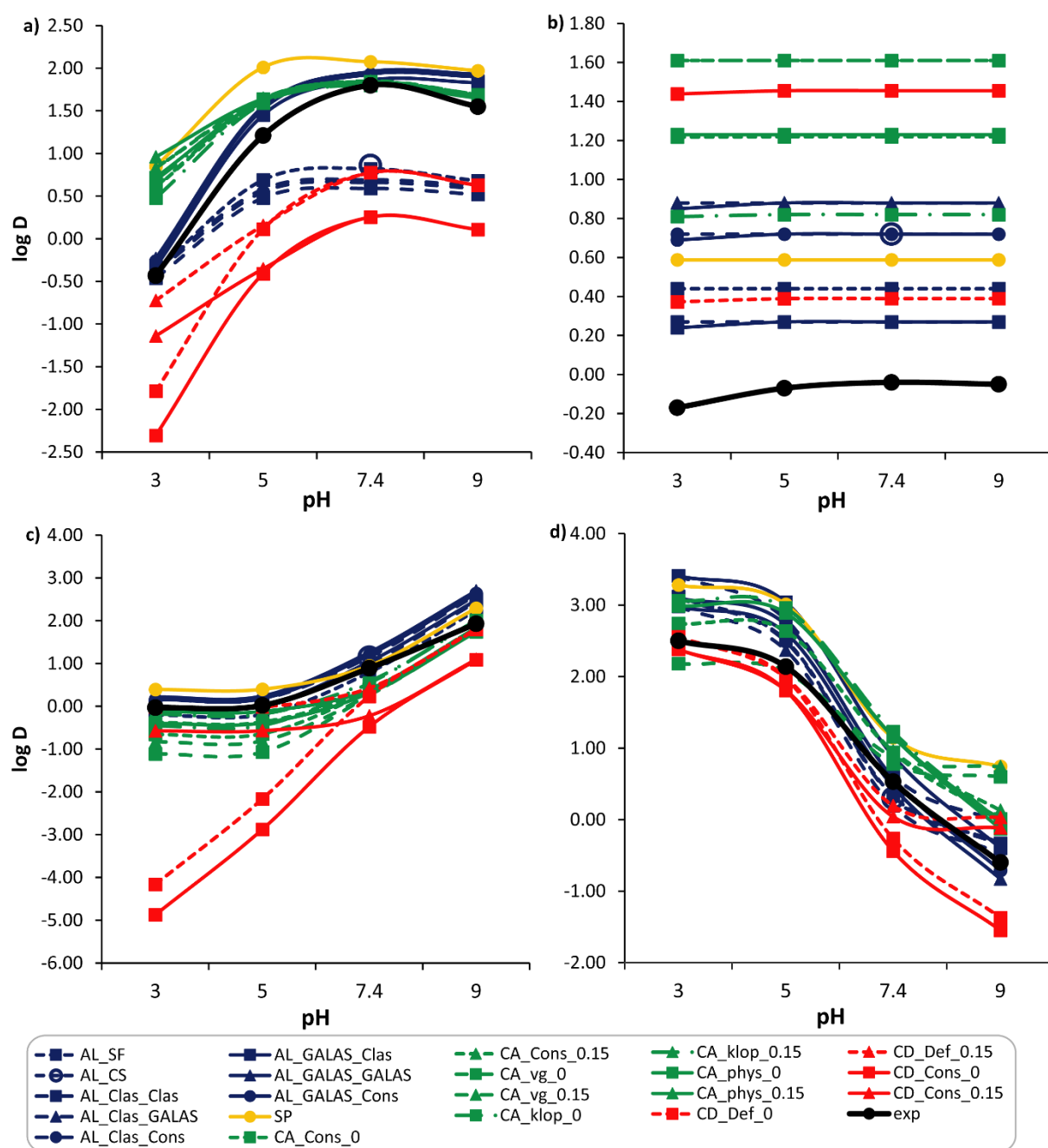


Joonis 12. Ennustatud väärtuste erinevus eksperimentaalist väärtustest pH 9 juures

Kõige enam hälbijaid ühe tarkvara ennustusmeetodite piires oli ACD/Labsil (30 unikaalset hälbijat), kusjuures iga meetodi korral hälbis 11...14 ühendit. Kõige vähem, vaid 3 hälbijat leiti SimulationsPlus meetodiga. Uuritud tarkvarade vähemalt ühe ennustusmeetodiga hälbisid (Joonis 9) nitrofurantoiin (*nitrofurantoin*) ja tolbutamiid (*tolbutamide*). Neist esimese korral võis raskeks osutuda konjugeerituse arvestamine, mille korral mängib rolli, mis tautomeerses vormis on molekul sisestatud. Teise puhul aga lähestikku asuvad lämmastiku ja väävli aatomid. Vähemalt kolme tarkvara ühe ennustusmeetodiga hälbisid metamisool (Joonis 9) ja suksinüülsulfatiasool (*succinylsulfathiazole*, Joonis 9), teise ühendi korral võis olla keeruline arvestada konjugeerituse, lämmastiku ja väävli aatomitega. ACD/Labsi ja ChemAxoni ennustusmeetodite jaoks olid probleemiks ka tetratsükliinid (Joonis 9): kloortetratsükliin, oksütetratsükliin ja tetratsükliin.

Hälbijate eemaldamine avaldas kõige suuremat mõju CompuDrugi ennustusmeetoditele, kus R^2 kasvas 0.20...0.27 ühiku võrra (Joonis 8b). Ka teiste meetodite korrelatsiooni muut oli positiivne, kuid mitte nii märkimisväärne. Rohkete hälbijatega silma paistnud ACD/Labsi SF, GALAS_GALAS ja GALAS_Cons meetodite korrelatsioon eksperimendiga kasvas kõrvalekalduvate punktide eemaldamisel kõige kõrgemaks ($R^2 \geq 0.90$).

3.2.5. Ennustatud pH-hüdrofiilsuse/lipofiilsuse profiilid referentsühendite näitel



Joonis 13. Referentsühenditele ennustatud $\log D$ väärtuste võrdlus eksperimendiga: a) 8-hüdroksükinoliin; b) antipüriin; c) propranolool; d) varfariin

Referentsühendite ennustatud pH-hüdrofiilsuse/lipofiilsuse profiilide kujud langevad üldjoontes kokku eksperimentaalsete tulemustega (Joonis 13, must joon). Kõige sarnasemad on need antipüriini ja varfariini korral. 8-hüdroksükinoliini ja propranolooli ennustatud väärtuste seast paistavad silma CompuDrugi 0 M ionse tugevusega meetodite (Cons_0 ja Def_0) ennustused, mis nii happe kui aluse puhul erinevad vastavalt kõrge või madala pH juures eksperimendist kuni 5 ühikut. Arvatavasti langeksid tulemused paremini kokku

reaalselt mõõdetud väärtustega, kui kasutada eksperimendis samuti 0 M ioonse tugevusega süsteemi. Enim erinevad ennustustulemused antipüriini korral, kus kõik tarkvarad ennustavad jaotusteguri väärtuse eksperimentaalsest kõrgemaks.

3.2.6. Võrdlus üle uuritud pH-de

Ennustus- ja eksperimendi väärtuste (Tabelid L2-L5) erinevusest (Joonis 7, Joonis 10, Joonis 11, Joonis 12) on näha, et enamasti paikneb ennustuste erinevuse mediaanväärtus pisut kõrgemal nulljoonest. Samuti ei erine programmide ennustused eksperimendi väärtustest erinevate pH väärtuste juures ühtlaselt, mida kirjeldab nii erinev hälbijate arv kui ka ennustustulemuste hajuvus. Selle põhjal saab järeldada, et tarkvarade ennustusheadus ei ole pH-vahemikus ühtlane. Karpdiagramme võrreldes selgub, et kõige ühtlasemat ennustust pakub SimulationsPlus, mis paistab silma kitsaste kastidega kvartiilide vahe mõistes (ennustuserinevuste hajuvus on väike) ning väheste hälbijatega. Sealjuures ülehindab tarkvara jaotusteguri väärtuseid ühtlaselt kõrgemaks. pH 3 juures on märkimisväärne, et ChemAxoni meetodid annavad eraldi suurema ennustuserinevuste hajuvuse võrreldes konsensusmeetodiga. Teiste pH väärtuste juures ei ole niisugust eripära näha. pH 9 juures paistab silma, et on palju allapoole hälbivaid ennustusi ehk jaotusteguri väärtust hinnati madalamaks kui eksperimendiga mõõdeti.

CompuDrugi tarkvara ennustusmeetodid hindavad 0 M ioonse tugevuse juures jaotusteguri väärtuseid madalamaks kui eksperiment. See aga võiks simuleerida reaalselt olukorda, kus hüdrofiilsete ühendite korral muutub reguleerimata ioonne tugevus vastavalt uuritava ühendi ioniseerumisele ning saadakse madalad jaotusteguri väärtused. ChemAxoni ennustusmeetodite puhul ei mõjuta aga ioonne tugevus ennustustulemusi ega ennustusheadust nii märgatavalt, mis on arvatavasti põhjustatud pK_a ennustusest 0.1 M ioonse tugevuse juures.

Vaadeldes ennustusmeetodite korrelatsiooni eksperimentaalsete väärtustega (Joonis 8a), on jooniselt näha, et programmide ennustusheadus sõltub oluliselt pH-st. Mitme ennustusmeetodi (ACD/Labs, SimulationsPlus ja CompuDrug) puhul üllatab, et kõige kõrgem korrelatsioon ei ole pH 7.4 juures, samas kui kõige rohkem valideerimisandmeid on just sellel pH-l. Kõige silmapaistvam on seejuures CompuDrug, kus pH 7.4 juures on determinatsioonikordaja madalaim. Küll aga on ChemAxoni *vg* ennustusmeetoditega kõige parem seos eksperimendiga pH 7.4 juures. Kõige paremini korreleerub eksperimendiga valitud pH väärtuste juures SimulationsPlus (ADMET Predictor®). Sealjuures on determinatsioonikordaja madalaim väärtus pH 5 juures, kõrgeim aga pH 9 juures.

On märkimisväärne, et mitme tarkvara ennustusmeetodite ennustatud jaotusteguri väärtustel on parim seos eksperimendiga pH 9 juures. Võib aimata, et põhjus peitub uuritavas andmekomplektis, kus üle poolte ühenditest on alused. Aluste korral väheneb pH kasvades ioniseerunud vormide osakaal, mis muudab jaotusteguri väärtuse sarnasemaks jaotuskoefitsiendiga.

Üle uuritud pH-de hälbis kokku 58 ühendit, millest kõige enam oli aluseid ja amfolüüte. Ühenditest paistsid välja tetratsükliinid (kloortetratsükliin, oksütetratsükliin ja tetratsükliin, Joonis 9), mis hälbisid kõikidel pH-del. Kolme pH juures hälbis metamisool (Joonis 9). Levinumate hálbijate struktuuri põhjal saab järeldada, et ennustusmeetodite korral on raskusteks ionisatsioonitsentrite rohkus (näiteks tetratsükliinid), lämmastikuaatomitega konjugeeritud süsteemid, lämmastikuaatomite suur osakaal tsüklites, väävliaatomid tsüklis ning O=S=O rühmad. Niisugused hálbijate mustrid viitavad mudelite rakenduspiiride kitsaskohtadele. Võttes hálbijate struktuurist ilmnenu puuduseid arvesse ennustusmudelite täiendamisel, saab laiendada keemiliste ühendite struktuuriruumi, mida mudel võimaldab täpselt ennustada.

Üle tarkvarade hálbinud ühendite arvude (Tabel 7) võrdlemisel ilmneb, et enim hálbijaid üle uuritud pH-vahemiku oli ACD/Labsil, kus pH 9 juures oli neid kõige rohkem (30). Ühtlaselt kõige madalamate hálbijate arvuga oli SimulationsPlus, mis on ühelt poolt tingitud ühest ennustusmeetodist (ChemAxoniga ennustati näiteks 4 erineva meetodiga kahe ioonse tugevuse juures), kuid üleüldiselt korreleerusid meetodi ennustused kõige paremini eksperimentaalsete väärtustega, mis viitab tarkvara headusele. Huvitav on märkida, et teiste tarkvaradega oli hálbijaid vähe pH 9 juures, kuid ACD/Labsi korral oli neid siis enim, lausa 30 hálbijat, mis moodustab kogu andmekomplektist 25%.

Tabel 7. Hálbinud ühendite hulk tarkvarade lõikes

pH/tarkvara	SimulationsPlus	CompuDrug	ChemAxon	ACD/Labs	Unikaalsed hálbijad (H, B, A, N)*
	Hálbijate arv				
3	7	17	13	20	37 (4, 20, 10, 3)
5	6	17	8	17	28 (6, 14, 7, 1)
7.4	8	14	14	24	39 (8, 16, 14, 1)
9	3	10	9	30	39 (10, 15, 14, 0)

* H – hape; B – alus; A – amfolüüt; N – neutraal

3.3. Võrdlus tarkvarasiseselt

Võrreldes korrelatsioone tarkvara erinevate ennustusmeetodite vahel (Joonised L1-L4), saab hea ülevaate meetodite sarnasusest ja kokkulangevusest. ACD/Labs Percepta platvormi

erinevate meetodite ennustused lähevad omavahel üsna hästi kokku. Kõige sarnasemad ($R^2 = 0.99$) on ennustused meetoditega, kus pK_a ennustusmeetod on ühine ning $\log P$ ennustamiseks kasutatakse GALAS ja konsensusmeetodeid (Clas_GALAS ja Clas_Cons; GALAS_GALAS ja GALAS_Cons).

Huvitav on märkida, et SciFinderi ennustuste determinatsioonikordaja ACD/Labsi Percepta platvormiga pole suurem kui 0.95. Sellest võib järeldada, et uue tarkvara versiooniga ei arvutata ennustusi üle, mis on mõistetu andmebaasi kirjete rohkuse tõttu. Samuti on ootamatu, et SciFinderi ennustatud väärtused langevad eksperimendiga paremini kokku kui mõne Percepta viimase tarkvara versiooni ennustusmeetodiga (nt Clas_Clas pH 3, 5 ja 7.4 juures). Siit võib teha ka järelduse, et tarkvaras tehtud muudatused ei ole muutnud $\log D$ ennustusi paremaks uuritud struktuurse varieeruvuse piires (raviainete keemiline ruum).

ChemSpiderist kogutud andmetest saab näha, et andmebaasi uuendatakse süstemaatiliselt, kuid mõne ühendi jaoks võivad ennustatud väärtused pärineda vanematest tarkvara versioonidest. Kõige paremini klapiavad ChemSpideri ja ACD/Labsi Percepta platvormi ennustused, kui pK_a ennustatakse Clas- ja $\log P$ Cons-mudeliga. ChEMBLi andmebaasist pärit $\log D$ väärtused sarnanevad kõige enam ACD/Labsi Clas_Clas ja Clas_Cons ennustustega, kuid determinatsioonikordaja väärtus on vaid 0.91. Sellest võib järeldada, et andmebaasi ennustatud väärtused pärinevad mõnest varasemast versioonist. Huvitaval kombel on aga ChEMBLi andmebaasist saadud väärtuste korrelatsioon eksperimendiga parem kui uusima ACD/Labsi Percepta versiooniga.

ChemAxonis kasutuses olevate meetodite ennustuserinevuste võrdluse põhjal (Joonis 7, Joonis 10, Joonis 11, Joonis 12) saab järeldada, et ioonse tugevuse arvestamine ei ole väga hästi lahendatud. Seda näitab meetodisise (konsensus, *vg*, *klop*, *phys*) ioonsete tugevuste võrdlus, kus madalad ennustusväärtused ei erine oluliselt üksteisest. Samuti langevad ideaalilähedaselt kokku sama meetodi, kuid erinevate ioonsete tugevustega ennustatud väärtused. Üldiselt jääb kõikide meetodite omavahelises võrdluses R^2 väärtus üsna 1 lähedale. Sarnasust põhjustavad arvatavasti pK_a väärtused, mis ennustatakse ChemAxoni korral kõikidele meetoditele ühesuguse mudeliga 0.1 M ioonse tugevuse juures. Mõnevõrra madalama korrelatsiooniga paistavad silma *vg*-ennustusmeetodid, mis teiste meetoditega erinevad eelkõige madalate ja kõrgete jaotusteguri väärtuste juures.

CompuDrugi tarkvara paistab silma madalatel pH-del, kui erinevate ennustusmeetoditega on korrelatsioon parem kui meetodisiseselt. See näitab, et võrreldes ChemAxoni meetoditega võetakse ioonset tugevust palju suuremal määral arvesse. Madalamad jaotusteguri väärtused muutuvad 0 M ioonse tugevusega veelgi madalamateks.

Parim meetodisene korrelatsioon saavutatakse pH 9 juures, kus kasutatud andmekomplektist lähtuvalt ei avalda ioonne tugevus enam nii palju mõju, sest alused on sel pH-l peamiselt mittelaetud vormis.

Kokkuvõte

Käesoleva uurimistöö eesmärgiks oli kindlaks teha, kui edukalt hindavad kaudseid arvutusmeetodeid kasutavad arvutustarkvarad oktaanol-vesi jaotustegurit ($\log D$) raviainetele erinevatel pH-del ehk olukorras, kus keemiline ühend on osaliselt või täielikult ioniseerunud. Selleks mõõdeti $\log D$ väärtused loksutusmeetodiga unikaalsele raviainete andmekomplektile (122 ühendit) nelja erineva pH juures. Eksperimentaalsete tulemuste põhjal joonistusi välja aineklassidele iseloomulikud pH-hüdrofiilsuse/lipofiilsuse profiilid: pH kasvades hapetel $\log D$ väärtused langevad, kuid alustel kasvavad, amfolüütidel on näha nii hapete kui ka aluste kõrveratele iseloomulikke jooni, neutraalide $\log D$ väärtuseid ei mõjuta pH muutmine.

Eksperimentaalsete ja ennustatud väärtuste võrdluse teostamiseks ennustati nelja tarkvara erinevate ennustusmeetoditega (19 erinevat meetodit, 3 andmebaasi) jaotusteguri väärtused. Ennustusmeetodite headust analüüsiti ja võrreldi karpdiagrammide ning korrelatsioonimaatriksitega. Ennustusmeetodite võrdluse tulemusena leiti, et kõige paremini korreleerusid uuritud pH-vahemikus eksperimentaalsete andmetega SimulationsPlusi tarkvaraga ADMET Predictor® ennustatud jaotusteguri väärtused.

Erinevate ennustusmeetoditega ennustatud ja eksperimentaalsete jaotustegurite võrdlusel leiti mitmeid hälbijaid, mis olid enamjaolt alused või amfolüüdid. Hälbijate struktuuride analüüsist selgus, et ennustusmeetodite jaoks osutus keeruliseks rohkete ionisatsioonitsentrite arvestamine eelkõige tetratsükliinide puhul, lisaks ka lämmastikuaatomitega konjugeeritud süsteemid, lämmastikuaatomite suur osakaal tsükliites ning väevliaatomid nii tsükliis kui O=S=O rühmades. Kõige rohkem paranes korrelatsioon kõrvalekalduvate punktide eemaldamisel CompuDrugi tarkvara ennustusmeetoditega, kus determinatsioonikordaja (R^2) väärtus kasvas kuni 0.27 ühikut. Parimad korrelatsioonid üle pH-vahemiku saavutati hälbijate eemaldamisel SciFinderi ja ChEMBLi andmebaasidest ($\log D$ väärtused ennustatud ACD/Labsi tarkvaraga) pärit jaotusteguri väärtustega.

Lisaks võrreldi eksperimentaalseid ja ennustatud pH-hüdrofiilsuse/lipofiilsuse profiile. Hoolimata ennustatud väärtuste erinevusest oli võimalik eristada aineklassidele omaseid kõveraid. Ioonse tugevuse mõju pH-hüdrofiilsuse/lipofiilsuse profiilidele oli näha eelkõige CompuDrugi ennustusmeetoditega. Sama meetod erineva ioonse tugevuse juures (0 M ja 0.15 M) näitas nii hapete kui aluste puhul, et olukorras, kus ühend on suures osas ioniseerunud (vastavalt kõrgel või madalal pH-l), on reguleerimata (0 M) ioonse tugevuse korral jaotusteguri vastav väärtus madalam. See on tingitud asjaolust, et reguleerimata ioonne tugevus muutub ühendi ioniseerumisel ning pole pH-vahemikus ühtlane.

Käesolevast tööst on kasu uuritud ennustusmeetodite ja tarkvarade arendajatele, sest tähelepanu on pööratud muuhulgas eksperimentaalsetest väärtustest kõrvalekalduvatele ennustustele ning vastavate ühendite struktuuridele, millest lähtudes saab omakorda parandada ennustusmeetodit. Vähemtähtis ei ole ka see, et esmakordselt on olemas süstemaatiline andmekogum eri pH-del mõõdetud jaotusteguri väärtustest. Töö edasiarendamise üheks võimaluseks on jaotusteguri eksperimentaalne mõõtmine rohkemate ja struktuurselt erinevamate raviainete jaoks. Järgmine eesmärk on koostada vaid kahedimensionaalsetel molekulaardeskriptoritel põhinevad prognoosmudelid, mis suudaksid hinnata jaotusteguri väärtust võimalikult täpselt erinevatel pH-del raviainete struktuuriruumis.

Summary

The aim of this research was to determine how successfully software programs that use indirect computational methods estimate the octanol-water distribution coefficient ($\log D$) for drug substances at different pH values, i.e. where a chemical compound is partially or completely ionized. The shake flask method was used to measure $\log D$ values at four different pH values for a unique data set consisting of 122 different drug substances. Distinctive pH-hydrophobicity/lipophilicity profiles for different chemical classes were obtained by the experimental results: increasing the pH value had a decreasing effect on $\log D$ values for acids, but increasing effect for bases, ampholytes had characteristic features of both acids and bases, $\log D$ values of neutral compounds were not affected by different pH values.

To compare the results of experimental measurements, four different software programs (19 different prediction methods, 3 databases) were used to estimate the distribution coefficient for the same compounds. Boxplots and correlation matrices were used as tools to analyse and compare the quality of the prediction methods. The comparison showed that the best correlation with predictive and experimental distribution coefficient values in the studied pH range were obtained with ADMET Predictor[®], a software by SimulationsPlus, Inc.

The outliers determined from the comparison of experimental and predictive data were in majority bases and ampholytes. The analysis of the outliers' structure showed that the prediction methods had troubles considering multiple ionizable groups as seen by tetracyclines. In addition, conjugated systems and cyclic compounds with nitrogen as well as sulphur atoms both in cyclic rings and O=S=O groups were difficult to take into consideration. Taking out the outliers had the best effect on correlation between experimental and predicted data to the prediction methods from CompuDrug software, where the coefficient of determination (R^2) raised up to 0.27 units. The best correlations over the pH range and excluding outliers were achieved with data from SciFinder and ChEMBL databases ($\log D$ values predicted with ACD/Labs software).

In addition, the experimental and predicted pH-hydrophilicity/lipophilicity profiles were compared. Despite the differences in distribution coefficient values, distinctive pH-hydrophilicity/lipophilicity profiles for different chemical classes were clearly distinguishable. The effect of ionic strength on the pH-hydrophilicity/lipophilicity profiles was clearly seen with prediction methods from CompuDrug software. The same prediction method but different ionic strength (0 M and 0.15 M) had an impact on the distribution coefficients of both acids and bases, especially when most of the compound is in ionized form

(i.e. higher and lower pH values, respectively). When the ionic strength is not regulated (0 M), low distribution coefficient values become even lower, because the ionic strength is influenced by the ionization of the compound over the pH range.

This research is beneficial for the developers of prediction methods and software, because among other things outliers were analysed on the basis of their structures. The outliers indicate, what attributes should be considered in addition to improve the quality of the prediction methods. Needless to say, a systemized data set consisting of distribution coefficient values at four different pH values was created for the first time. Measuring the distribution coefficients for structurally more diverse compounds is an option to take this research further as well as developing predictive models based on two-dimensional molecular descriptors, which can reliably estimate distribution coefficient for drug substances at different pH values.

Kasutatud kirjandus

1. Manallack, D. T. The acid-base profile of a contemporary set of drugs: implications for drug discovery. *SAR QSAR Environ Res.*, **2009**, 20, 611-655.
2. Di. L.; Kerns, E. H. *Drug-Like Properties: Concepts, Structure Design and Methods from ADME to Toxicity Optimization*, Academic Press, 2016, pp 26-40.
3. Kwon, Y., *Handbook of Essential Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug Metabolism for Industrial Scientists*, Kluweer Academic Publishers, 2007.
4. Comer, J. E. A. High-throughput Measurement of log D and pK_a. In: van de Waterbeemd, H., Lennernäs, H., Artursson, P., Eds; *Drug Bioavailability: Estimation of Solubility, Permeability, Absorption and Bioavailability*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2003, pp 21-45.
5. Takács-Novák, K. Physicochemical Profiling in Drug Research and Development. In: Mandić, Z., Ed; *Physico-Chemical Methods in Drug Discovery and Development*; IAPC Publishing: Zagreb, 2012, pp 3-59.
6. Kempínska, D.; Chmiel, T.; Kot-Wasik, A.; Mróz, A.; Mazerska, Z.; Namieśnik, J. State of the art and prospects of methods for determination of lipophilicity of chemical compounds. *Trends Anal. Chem.*, **2019**, 113, 54-73.
7. Hartmann, T.; Schmitt, J. Lipophilicity – beyond octanol/water: a short comparison of modern technologies. *Drug Discov. Today: Technol.*, **2004**, 1, 431-439.
8. Kah, M.; Brown, C. D. Log D: Lipophilicity for ionisable compounds. *Chemosphere*, **2008**, 72, 1401-1408.
9. Clarke, F. H.; Cahoon, N. M. Potentiometric Determination of the Partition and Distribution Coefficients of Dianionic Compounds. *J. Pharm. Sci.*, **1995**, 84, 53-54.
10. Lombardo, F.; Faller, B.; Shalaeva, M.; Tetko, I.; Tilton, S., The Good, the Bad and the Ugly of Distribution Coefficients: Current Status, Views and Outlook. In: Mannhold, R., Ed.; *Molecular Drug Properties*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2007, pp 407-437.
11. OECDiLibrary, *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 1. Test No. 123: Partition Coefficient (1-Octanol/Water): Slow-Stirring Method*, <http://dx.doi.org/10.1787/20745753> viimati alla laetud 22.02.2019.
12. OECDiLibrary, *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 1. Test No. 107: Partition Coefficient (n-octanol/water): Shake Flask Method*, <http://dx.doi.org/10.1787/20745753> viimati alla laetud 03.12.2018.
13. Andrés, A.; Rosés, M.; Ràfols, C.; Bosch, E.; Espinosa, S.; Segarra, V.; Huerta, J. M. Setup and validation of shake-flask procedures for the determination of partition coefficients (log D) from low drug amounts. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2015**, 76, 181-191.
14. Leo, A.; Hansch, C.; Elkins, D. Partition Coefficients and Their Uses. *Chemical Reviews*, **1971**, 71, 525-616.
15. Avdeef, A. *Absorption and Drug Development: Solubility, Permeability and Charge State*, 2nd ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, 2012, pp 174-219.
16. BioByte Corp., *BioByte*; <http://biobyte.com/> viimati alla laetud 02.04.2019.
17. Hansch, C.; Leo, A.; Hoekman, D. *Exploring QSAR: Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants*, American Chemical Society: USA, 2002.
18. Tetko, I. V.; Bruneau, P. Application of ALOGPS to Predict 1-Octanol/Water Distribution Coefficients, logP, and logD, of AstraZeneca In-House Database. *J. Pharm. Sci.*, **2004**, 93, 3103-3110.
19. Tetko, I. V.; Poda, G. I. Application of ALOGPS 2.1 to Predict log D Distribution Coefficient for Pfizer Proprietary Compounds. *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 5601-5604.

20. Scherrer, R. A.; Howard, S. M. Use of Distribution Coefficients in Quantitative-Structure-Activity Relationships. *J. Med. Chem.*, **1977**, 20, 53-58.
21. ACD/Labs, ACD/LogD; <https://www.acdlabs.com/products/percepta/predictors/logd/> viimati alla laetud 14.01.2019.
22. ACD/Labs, ACD/LogP; <https://www.acdlabs.com/products/percepta/predictors/logp/> viimati alla laetud 14.01.2019.
23. ACD/Labs, LogD; http://perceptahelp.acdlabs.com/help_v2018/index.php/LogD viimati muudetud 29.04.2019.
24. Simulations Plus, ADMET Predictor®; <https://www.simulations-plus.com/software/admetpredictor/> viimati alla laetud 14.01.2019.
25. ADMET Predictor™ 9. ADMET Property Estimation and Model Building; Simulations Plus, Inc., 2018, pp 134-141.
26. ChemAxon Documentation, logD Plugin; <https://docs.chemaxon.com/display/docs/logD+Plugin> viimati uuendatud 29.09.2015.
27. Klopman, G.; Li, J.-Y.; Wang, S.; Dimayuga, M. Computer Automated log P Calculations Based on an Extended Group Contribution Approach. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1994**, 34, 752-781.
28. Viswanadhan, V. N.; Ghose, A. K.; Revankar, G. R.; Robins, R. K. Atomic Physicochemical Parameters for Three Dimensional Structure Directed Quantitative Structure-Activity Relationships. 4. Additional Parameters for Hydrophobic and Dispersive Interactions and Their Application for an Automated Superposition of Certain Naturally Occurring Nucleoside Antibiotics. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1989**, 29, 163-172.
29. SRC, Inc., Environmental Health Analysis. Scientific Databases; <https://www.srcinc.com/what-we-do/environmental/scientific-databases.html> viimati alla laetud 14.01.2019.
30. ChemAxon Documentation, Calculator Plugins; <https://docs.chemaxon.com/display/docs/Calculator+Plugins> viimati muudetud 26.09.2018.
31. CompuDrug Ltd., PrologD; <http://compudrug.com/prologd> viimati alla laetud 16.01.2019.
32. Csizmadia, F.; Tsantili-Kakoulidou, A.; Panderi, I.; Darvas, F. Prediction of Distribution Coefficient from Structure. 1. Estimation Method. *J. Pharm. Sci.*, **1997**, 86, 865-871.
33. TimTec LLC, SLIPPER: LogP, LogD, LogSw, FA; <https://www.timtec.net/software/slipper-logp-logd-logsw-fa/> viimati alla laetud 16.01.2019.
34. Raevsky, O. A.; Trepalina, E. P.; Trepalin, S. V. SLIPPER – A New Program for Water Solubility, Lipophilicity, and Permeability Prediction. In: Gundertofte, K.; Jørgensen, F. S., Eds.; *Molecular Modeling and Prediction of Bioactivity*; Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York 2000, pp 489-490.
35. Raevsky, O. A.; Trepalin, S. V.; Trepalina, H. P.; Gerasimenko, V. A.; Raevskaja, O. E. SLIPPER-2001 – Software for Predicting Molecular Properties on the Basis of Physicochemical Descriptors and Structural Similarity. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2002**, 42, 540-549.
36. COSMOtherm Reference Manual Version C3.0 Release 17.01; Eckert, F., COSMOlogic GmbH & Co KG, 2016, pp 106-108.
37. Hilal, S. H.; Karickhoff, S. W. Prediction of the Solubility, Activity Coefficient and Liquid/Liquid Partition Coefficient of Organic Compounds. *QSAR Comb. Sci.*, **2004**, 23, 709-720.

38. ARChem LP, SPARC; <http://www.archemcalc.com/sparc.html> viimati alla laetud 16.01.2019.
39. Piir, G.; Kahn, I.; García-Sosa, A. T.; Sild, S.; Ahte, P.; Maran, U. Best Practices for QSAR Model Reporting: Physical and Chemical Properties, Ecotoxicity, Environmental Fate, Human Health, and Toxicokinetics Endpoints. *Environ.. Health Perspect.*, **2018**, 126, 126001.
40. Wang, J.-B.; Cao, D.-S.; Zhu, M.-F.; Yun, Y.-H.; Xiao, N.; Liang, Y.-Z. *In silico* evaluation of logD_{7.4} and comparison with other prediction methods. *J. Chemom.*, **2015**, 29, 389-398.
41. Hevener, K. E.; Ball, D. M.; Buolamwini, J. K.; Lee, R. E. Quantitative structure-activity relationship studies on nitrofuranyl anti-tubercular agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 8042-8053.
42. Oja, M.; Maran, U. Quantitative structure-permeability relationships at various pH values for acidic and basic drugs and drug-like compounds. *SAR QSAR Environ. Res.*, **2015**, 26, 701-719.
43. Oja, M.; Maran, U. pH-permeability profiles for drug substances: Experimental detection, comparison with human intestinal absorption and modelling. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2018**, 123, 429-440.
44. Lanevskij, K.; Didziapetris, R. Physicochemical QSAR Analysis of Passive Permeability Across Caco-2 Monolayers. *J. Pharm. Sci.*, **2019**, 108, 78-86.
45. Oja, M.; Sild, S.; Maran, U. Logistic Classification Models for pH-Permeability Profile: Predicting Permeability Classes for the Biopharmaceutical Classification System. *J. Chem. Inf. Model.*, **2019**. Alates 21.02.2019 saadaval veebist, <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jcim.8b00833>.
46. Bruneau, P.; McElroy, N. R. logD_{7.4} Modeling Using Bayesian Regularized Neural Networks. Assessment and Correction of the Errors of Prediction. *J. Chem. Inf. Model.*, **2006**, 46, 1379-1387.
47. Riahi, S.; Pourbasheer, E.; Ganjali, M. R.; Norouzi, P.; Zeraatkar, A. QSPR Study of the Distribution Coefficient Property for Hydantoin and 5-Arylidene Derivatives. A Genetic Algorithm Application for the Variable Selection in the MLR and PLS Methods. *J. Chin. Chem. Soc.*, **2008**, 55, 1086-1093.
48. Comba, P.; Martin, B.; Sanyal, A.; Stephan, H. The computation of lipophilities of ⁶⁴Cu PET systems based on a novel approach for fluctuating charges. *Dalton Trans.*, **2013**, 43, 11066-11073.
49. Khaledian, S.; Saaidpour, S. Quantitative structure-property relationship modelling of distribution coefficients (logD_{7.4}) of diverse drug by sub-structural molecular fragments method. *Orient J. Chem.*, **2015**, 31, 1969-1976.
50. Fuchs, J.-A.; Grisoni, F.; Kossenjans, M.; Hiss, J. A.; Schneider, G. Lipophilicity prediction of peptides and peptide derivatives by consensus machine learning. *Med. Chem. Commun.*, **2018**, 9, 1538-1546.
51. DrugBank ravimite andmebaas – heakskiidetud ravimid (versioon 5.1.1), <https://www.drugbank.ca/releases/latest> välja antud 03.07.2018.
52. Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Delivery Rev.*, **1997**, 23, 3-25.
53. ChemAxon, Jchem for Office; <https://chemaxon.com/products/jchem-for-office> viimati alla laetud 23.04.2019.
54. Britton, H. T. S.; Robinson, R. A. Universal Buffer Solutions and the Dissociation Constant of Veronal. *J. Chem. Soc.*, **1931**, 0, 1456-1462.

55. Takács-Novák, K.; Avdeef, A. Interlaboratory study of log *P* determination by shake-flask and potentiometric methods. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **1996**, *14*, 1405-1413.
56. Low, Y.W.; Blasco, F.; Vachaspati, P. Optimised method to estimate octanol water distribution coefficient (logD) in a high throughput format. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2016**, *92*, 110-116.
57. Meetodite ja metoodikate omadusi iseloomustavad parameetrid; http://tera.chem.ut.ee/~ivo/ak1/metoodika_parameetrid.pdf, viimati alla laetud 09.01.2019.
58. Oja, M., Keemiliste ühendite membraani läbitavuse eksperimentaalne määramine ja arvutuslik modelleerimine. Magistritöö, Tartu 2013.
59. EMBL-EBI, ChEMBL Database; <https://www.ebi.ac.uk/chembl/> viimati uuendatud 26.03.2019.
60. American Chemical Society, SciFinder®; <http://scifinder.cas.org/> viimati alla laetud 02.05.2019.
61. Royal Society of Chemistry, ChemSpider; <http://www.chemspider.com/> viimati alla laetud 02.05.2019.
62. R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; *R: A Language and Environment for statistical computing*, <https://www.R-project.org/> välja antud 2018.
63. Finizio, A.; Vighi, M.; Sandroni, D. Determination of n-octanol/water partition coefficient (K_{ow}) of pesticide critical review and comparison of methods. *Chemosphere*, **1997**, *34*, 131-161.
64. Griffin, S.; Grant Wyllie, S.; Markham, J. Determination of octanol-water partition coefficient for terpenoids using reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. A*, **1999**, *864*, 221-228.
65. Benfenati, E.; Gini, G.; Piclin, N.; Roncaglioni, A.; Vari, M. R. Predicting log *P* of pesticides using different software. *Chemosphere*, **2003**, *53*, 1155-1164.
66. Medić-Šarić, M.; Mornar, A.; Jasprica, I. Lipophilicity study of salicylamide. *Acta Pharm.*, **2004**, *54*, 91-101.
67. Balogh, G. T.; Szántó, Z.; Forrai, E.; Györffy, W.; Lopata, A. Use of reversed-phase liquid chromatography for determining the lipophilicity of α -aryl-*N*-cyclopropyl nitrones. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2005**, *39*, 1057-1062.
68. Machatha, S. G.; Yalkowsky, S. H. Comparison of the octanol/water partition coefficients calculated by ClogP®, ACDlogP and KowWin® to experimentally determined values. *Int. J. Pharm.*, **2005**, *294*, 185-192.
69. Sochacka, J.; Kowalska, A. Comparison of calculated values of the lipophilicity of 2,6-disubstituted 7-methylpurines with values determined by RP-TLC. *JPC-J. Planar Chromat.*, **2006**, *19*, 307-312.
70. Sakuratani, Y.; Kasai, K.; Noguchi, Y.; Yamada, J. Comparison of Predictivities of Log *P* Calculation Models Based on Experimental Data for 134 Simple Organic Compounds. *QSAR Comb. Sci.*, **2007**, *26*, 109-116.
71. Dołowy, M.; Pyka, A. Lipophilicity Study of Salicylic and Acetylsalicylic Acids Using Both Experimental and Calculations Methods. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.*, **2015**, *38*, 485-491.
72. Hodges, G.; Eadsforth, C.; Bossuyt, B.; Bouvy, A.; Enrici, M.-H.; Geurts, M.; Kotthoff, M.; Michie, E.; Miller, D.; Müller, J.; Oetter, G.; Roberts, J.; Schowanek, D.; Sun, P.; Venzmer, J. A comparison of log K_{ow} (n-octanol-water partition coefficient) values for non-ionic, anionic, cationic and amphoteric surfactants determined using predictions and experimental methods. *Environ. Sci. Eur.*, **2019**, *31*, 1.

Lisad

Tabel L1. Eksperimentaalselt mõõdetud ühendid

ID	Ühend	pH 3		pH 5		pH 7.4		pH 9	
		log <i>D</i>	SD	log <i>D</i>	SD	log <i>D</i>	SD	log <i>D</i>	SD
S001	8-hydroxyquinoline	-0.43	0.02	1.21	0.12	1.80	0.07	1.55	0.08
S002	Acebutolol	-1.20	0.05	-1.40	0.09	-0.50	0.06	0.73	0.04
S005	Acetylsalicylic acid	0.67	0.07	-1.07	0.05	-1.50	0.08	-1.98	0.15
S012	Allopurinol	-1.03	0.08	-1.16	0.06	-1.07	0.07	-1.75	0.05
S014	Ambroxol	-0.08	0.06	0.06	0.04	1.76	0.09	2.72	0.03
S015	Aminophenazone	-1.30	0.06	0.25	0.01	0.62	0.07	0.48	0.05
S016	Aminosalicylic acid	0.38	0.07	-1.21	0.10	-1.98	0.17	-2.18	0.13
S022	Ampicillin	-0.40	0.11	-1.11	0.09	-1.08	0.06	-1.91	0.03
S023	Anastrozole	0.34	0.09	0.09	0.09	2.00	0.09	1.20	0.10
S024	Antipyrine	-0.17	0.02	-0.07	0.05	-0.04	0.04	-0.05	0.03
S027	Atenolol	-2.25	0.04	-2.41	0.04	-2.17	0.04	-1.72	0.06
S031	Bambuterol	-1.10	0.06	-1.71	0.07	-0.69	0.10	0.46	0.02
S033	Bendroflumethiazide	2.10	0.12	2.15	0.03	1.71	0.05	1.27	0.07
S037	Benzocaine	1.29	0.04	1.67	0.07	1.10	0.10	1.51	0.03
S038	Benzoic acid	1.58	0.05	0.60	0.01	-1.47	0.11	-1.81	0.02
S040	Benzylpenicillin	1.10	0.05	-0.13	0.04	-1.58	0.08	-1.48	0.14
S041	Betahistine	-1.08	0.06	-1.68	0.03	-2.09	0.02	-0.70	0.07
S042	Betaxolol	-0.37	0.08	-0.40	0.08	0.50	0.05	1.67	0.09
S043	Bicalutamide	2.24	0.14	2.05	0.08	2.24	0.13	1.31	0.06
S045	Bisoprolol	-0.89	0.04	-1.18	0.03	-0.27	0.05	0.69	0.07
S048	Budesonide	2.56	0.16	1.72	0.12	2.73	0.15	2.16	0.18
S049	Caffeine	-0.78	0.08	-0.44	0.01	-0.71	0.05	-0.37	0.02
S064	Chloramphenicol	0.69	0.05	0.83	0.05	0.86	0.02	0.48	0.07
S069	Chlorphenamine	-0.49	0.05	0.28	0.02	0.99	0.09	1.82	0.15
S071	Chlortetracycline	-0.99	0.02	-0.97	0.03	-1.52	0.09	-1.97	0.06
S074	Ciclopirox	2.47	0.16	2.01	0.06	0.83	0.07	0.52	0.05
S079	Citalopram	-0.29	0.03	-0.19	0.04	0.85	0.09	1.80	0.07
S082	Clonidine	-1.38	0.07	-0.77	0.08	1.22	0.05	1.82	0.10
S087	Coumarin	1.23	0.02	1.03	0.09	1.24	0.05	1.14	0.05
S092	Dapsone	0.53	0.03	0.60	0.04	0.31	0.03	0.66	0.05
S094	Desipramine	0.71	0.07	0.52	0.07	0.91	0.05	1.70	0.10
S103	Diltiazem	-0.70	0.01	-0.19	0.03	1.66	0.06	2.49	0.09
S104	Dimetindene	-1.30	0.06	-0.14	0.01	1.54	0.13	1.89	0.19
S120	Famotidine	-1.81	0.03	-1.71	0.03	-0.90	0.01	-0.86	0.02
S131	Fluvoxamine	0.37	0.02	0.46	0.03	1.05	0.05	1.42	0.11
S136	Gentian violet	2.20	0.14	1.65	0.07	1.20	0.03	1.81	0.11
S144	Hesperetin	2.75	0.17	1.80	0.10	1.99	0.07	0.49	0.04
S146	Hydrochlorothiazide	-0.72	0.05	-0.59	0.06	-0.74	0.08	-1.10	0.01
S147	Hydrocortisone	1.26	0.04	1.22	0.07	1.10	0.05	1.14	0.09
S151	Indapamide	2.39	0.09	0.83	0.08	1.87	0.11	1.33	0.05
S156	Isoniazid	-0.88	0.10	-0.66	0.04	-0.94	0.05	-0.88	0.05
S157	Isoxepac	2.34	0.09	1.44	0.11	-0.63	0.02	-1.20	0.10
S162	Ketoprofen	2.67	0.05	1.75	0.07	-0.57	0.01	-1.22	0.02
S164	Labetalol	-0.10	0.04	-0.06	0.06	0.57	0.02	0.85	0.08
S165	Lamivudine	-1.72	0.05	-1.25	0.02	-1.09	0.05	-1.09	0.02
S166	Lamotrigine	-0.82	0.07	0.49	0.07	0.96	0.12	1.02	0.08
S167	Levamisole	-1.63	0.07	-0.90	0.07	1.13	0.08	1.85	0.03
S168	Levofloxacin	-1.93	0.02	-1.74	0.05	-0.80	0.04	-1.91	0.13
S171	Lidocaine	-1.26	0.12	-0.56	0.09	0.97	0.09	1.79	0.06
S189	Melatonin	0.90	0.03	0.87	0.07	0.73	0.08	1.05	0.08
S192	Mepivacaine	-1.64	0.13	-1.28	0.02	0.93	0.13	1.42	0.08
S194	Metamizole	-1.52	0.02	-0.69	0.04	-0.28	0.08	-0.63	0.01
S197	Methylprednisolone	1.78	0.08	1.54	0.09	1.87	0.06	1.55	0.08
S198	Metoclopramide	-1.34	0.04	-1.27	0.06	0.24	0.07	1.75	0.14
S199	Metoprolol	-2.16	0.11	-2.03	0.04	-1.17	0.07	0.89	0.09

ID	Ühend	pH 3		pH 5		pH 7.4		pH 9	
		log <i>D</i>	SD	log <i>D</i>	SD	log <i>D</i>	SD	log <i>D</i>	SD
S200	Metronidazole	-0.51	0.03	-0.38	0.01	-0.40	0.04	-0.38	0.02
S201	Metirapone	-0.56	0.05	1.14	0.05	1.12	0.09	1.17	0.04
S203	Midazolam	0.01	0.07	2.08	0.20	3.06	0.11	2.64	0.06
S211	Naphazoline	-0.84	0.02	-0.87	0.03	-0.68	0.05	0.54	0.04
S216	Nevirapine	1.25	0.07	1.40	0.11	1.87	0.04	1.49	0.06
S218	Nicotinamide	-0.81	0.03	-0.64	0.04	-0.58	0.03	-0.62	0.01
S226	Nitrofurantoin	-1.00	0.06	-0.69	0.04	-1.09	0.03	-2.20	0.11
S229	Nizatidine	-2.42	0.03	-2.26	0.03	-0.78	0.05	-0.70	0.01
S241	Oxcarbazepine	0.82	0.03	0.78	0.06	0.87	0.05	0.80	0.07
S242	Oxeladine	0.53	0.09	0.42	0.10	2.17	0.05	3.24	0.03
S244	Oxprenolol	-0.86	0.02	-0.81	0.03	-0.06	0.05	1.32	0.13
S246	Oxybuprocaine	-0.48	0.09	0.01	0.03	1.91	0.13	3.04	0.12
S248	Oxytetracycline	-1.05	0.06	-1.40	0.13	-2.10	0.04	-2.15	0.06
S254	Pentoxifylline	-0.16	0.02	-0.11	0.04	-0.20	0.04	-0.25	0.08
S257	Phenazopyridine	0.94	0.04	2.01	0.06	2.34	0.19	2.80	0.08
S258	Pheniramine	-2.24	0.05	-1.29	0.02	0.05	0.10	1.29	0.06
S259	Phenol	1.13	0.05	1.27	0.13	1.13	0.03	1.03	0.06
S260	Phenolphthalein	2.52	0.21	1.86	0.14	1.86	0.01	1.69	0.04
S265	Physostigmine	-2.31	0.14	-1.51	0.11	0.40	0.07	0.99	0.09
S266	Pindolol	-1.27	0.04	-1.16	0.03	-0.47	0.05	0.87	0.07
S270	Pitofenone	-0.80	0.06	-0.38	0.02	1.73	0.05	2.66	0.14
S272	Prednisolone	1.14	0.10	1.20	0.09	1.12	0.11	1.30	0.03
S276	Primaquine	-0.60	0.04	-0.04	0.01	0.07	0.03	1.29	0.04
S278	Procainamide	-2.29	0.10	-2.17	0.05	-1.24	0.06	0.01	0.02
S279	Procaine	-2.26	0.01	-1.77	0.02	-0.06	0.05	1.17	0.10
S284	Propanidid	1.35	0.09	1.45	0.06	1.32	0.10	1.07	0.07
S285	Proparacaine	-1.40	0.14	-0.66	0.02	0.94	0.08	1.98	0.06
S287	Propranolol	-0.03	0.03	0.02	0.05	0.89	0.08	1.93	0.09
S288	Protionamide	0.16	0.04	1.57	0.06	1.53	0.12	1.76	0.12
S290	Pyrazinamide	-0.86	0.03	-0.83	0.03	-0.80	0.04	-0.86	0.06
S291	Pyridoxal	-1.97	0.08	-1.53	0.05	-1.42	0.07	-1.99	0.10
S292	Pyridoxine	-2.48	0.08	-2.18	0.05	-1.78	0.05	-2.05	0.11
S298	Ranitidine	-2.51	0.16	-2.52	0.11	-0.97	0.06	-0.34	0.03
S301	Rifampicin	1.34	0.06	0.71	0.03	0.81	0.04	0.49	0.07
S302	Rivastigmine	-1.89	0.04	-2.21	0.05	0.45	0.04	1.50	0.10
S305	Salicylamide	1.10	0.05	0.88	0.02	0.65	0.02	-0.32	0.01
S306	Salicylic acid	1.20	0.08	-0.35	0.03	-1.75	0.05	-2.00	0.06
S310	Sotalol	-1.96	0.09	-2.03	0.05	-0.89	0.03	-1.71	0.03
S312	Succinylsulfathiazole	-0.13	0.03	-1.00	0.03	-2.01	0.03	-2.23	0.06
S322	Sulfamethoxazole	0.65	0.04	0.56	0.04	-0.99	0.09	-2.19	0.06
S329	Sulfasalazine	1.87	0.09	0.62	0.08	-0.41	0.09	-1.46	0.04
S333	Sulpiride	-2.26	0.01	-2.16	0.04	-1.17	0.03	0.04	0.01
S334	Tacrine	-0.34	0.05	-0.34	0.03	0.05	0.04	1.17	0.08
S340	Tenoxicam	0.18	0.03	-0.05	0.04	-1.18	0.08	-1.37	0.09
S342	Tetracycline	-1.60	0.11	-1.51	0.10	-1.81	0.13	-2.43	0.10
S346	Theophylline	-0.31	0.02	-0.31	0.04	-0.30	0.02	-1.05	0.09
S354	Timolol	-1.75	0.05	-1.60	0.06	-0.42	0.02	0.71	0.06
S355	Tinidazole	-0.69	0.04	-0.65	0.03	-0.66	0.01	-0.64	0.04
S356	Tizanidine	-2.35	0.04	-1.42	0.09	0.13	0.04	0.38	0.03
S357	Tofisopam	1.49	0.04	1.95	0.10	2.50	0.12	2.33	0.05
S358	Tolbutamide	1.46	0.11	1.73	0.07	0.05	0.09	-1.59	0.05
S359	Tolmetin	2.23	0.07	1.03	0.06	-0.86	0.07	-1.16	0.03
S360	Tolperisone	-0.75	0.01	-0.41	0.03	1.44	0.11	2.80	0.07
S363	Tramadol	-1.89	0.12	-1.36	0.07	0.09	0.02	1.64	0.08
S364	Tramazoline	-0.23	0.08	-0.40	0.07	-0.56	0.10	0.50	0.05
S365	Trazodone	-0.22	0.02	0.76	0.07	2.49	0.12	2.11	0.16
S368	Trichlormethiazide	0.52	0.02	0.58	0.02	0.02	0.03	-1.89	0.04
S371	Trimethoprim	-1.91	0.03	-1.42	0.08	0.32	0.02	0.50	0.04
S372	Tripeleennamine	-1.55	0.01	-0.51	0.03	1.05	0.03	1.92	0.09

ID	Ühend	pH 3		pH 5		pH 7.4		pH 9	
		log <i>D</i>	SD	log <i>D</i>	SD	log <i>D</i>	SD	log <i>D</i>	SD
S373	Tropicamide	-0.98	0.07	0.59	0.05	0.91	0.07	1.02	0.04
S374	Tropisetron	-0.56	0.07	-0.55	0.07	0.42	0.03	1.78	0.14
S382	Warfarin	2.50	0.10	2.14	0.13	0.53	0.02	-0.60	0.04
S383	Xylometazoline	0.63	0.02	-0.16	0.08	1.76	0.12	1.20	0.08
S384	Yohimbine	-0.60	0.05	-0.06	0.02	1.54	0.11	2.29	0.09
S385	Zalcitabine	-2.34	0.03	-2.24	0.01	-1.92	0.14	-2.01	0.02
S386	Zaleplon	1.02	0.08	0.97	0.05	1.26	0.10	0.87	0.07
S388	Zolmitriptan	-2.32	0.05	-2.23	0.03	-1.15	0.05	0.30	0.01

Tabel L2. Eksperimentaalsed ja ennustatud jaotusteguri väärtused pH 3 juures

ID	exp	ACD/Labs							Simulations Plus	ChemAxon								CompuDrug			
		SF	Clas_ Clas	Clas_ GALAS	Clas_ Cons	GALAS_ Clas	GALAS_ GALAS	GALAS_ Cons		Cons_0	Cons_ 0.15	vg_0	vg_ 0.15	klop_0	klop_ 0.15	phys_0	phys_ 0.15	Def_0	Def_ 0.15	Cons_0	Cons_ 0.15
S001	-0.43	-0.38	-0.46	-0.36	-0.39	-0.33	-0.23	-0.26	0.85	0.60	0.83	0.61	0.83	0.48	0.69	0.72	0.96	-1.78	-0.72	-2.31	-1.14
S002	-1.20	-1.33	-1.15	-1.55	-1.44	-1.15	-1.55	-1.44	-1.29	-1.71	-1.43	-2.45	-2.18	-1.56	-1.28	-1.10	-0.83	-5.37	-0.96	-5.48	-1.05
S005	0.67	1.28	1.07	1.32	1.27	1.07	1.32	1.27	1.64	1.10	1.10	0.92	0.92	1.28	1.28	1.09	1.09	1.19	1.19	1.23	1.23
S012	-1.03	-0.56	-2.59	-1.65	-1.80	-1.33	-0.39	-0.54	-0.35	0.02	0.02	0.17	0.17	0.09	0.09	-0.19	-0.19	-0.68	-0.68	-0.42	-0.42
S014	-0.08	1.47	-0.18	-0.59	-0.40	-0.18	-0.59	-0.40	-0.73	-0.59	-0.31	-1.01	-0.73	-0.49	-0.22	-0.27	0.01	-2.48	-0.97	-1.72	-0.37
S015	-1.30	-0.59	-0.68	-0.27	-0.34	-1.12	-0.71	-0.78	-0.15	0.40	0.40	0.85	0.85	-0.02	-0.02	0.37	0.37	-1.72	-1.66	-1.26	-1.21
S016	0.38	0.38	0.28	0.71	0.60	0.90	1.33	1.22	0.84	0.83	0.84	0.81	0.81	0.90	0.94	0.81	0.87	-1.84	-1.77	-2.05	-1.98
S022	-0.40	-1.10	-1.24	-1.78	-1.64	-1.21	-1.75	-1.61	-1.27	-2.32	-1.93	-2.94	-2.57	-1.89	-1.50	-2.12	-1.72	0.02	0.03	-0.41	-0.41
S023	0.34	0.07	0.51	3.54	2.21	0.96	3.99	2.66	2.22	2.99	2.99	2.64	2.64	3.34	3.35	2.99	3.00	0.75	0.77	-1.47	-1.42
S024	-0.17	0.44	0.27	0.88	0.72	0.24	0.85	0.69	0.59	1.22	1.22	1.61	1.61	0.81	0.81	1.23	1.23	0.37	0.37	1.44	1.44
S027	-2.25	-2.77	-3.00	-2.81	-2.86	-3.00	-2.81	-2.86	-1.64	-2.82	-2.54	-3.35	-3.07	-2.73	-2.46	-2.37	-2.09	-6.89	-2.15	-6.45	-1.81
S031	-1.10	-2.06	-2.60	-0.97	-1.60	-2.60	-0.97	-1.60	0.50	-1.84	-1.57	-2.43	-2.15	-1.86	-1.58	-1.25	-0.97	-5.47	-1.28	-5.20	-1.08
S033	2.10	1.29	2.07	1.32	1.49	2.07	1.32	1.49	2.08	1.70	1.70	2.00	2.00	1.39	1.39	1.70	1.70	1.80	1.80	1.17	1.17
S037	1.29	1.71	1.83	1.68	1.71	1.85	1.70	1.73	1.41	1.30	1.30	1.55	1.55	1.29	1.29	1.07	1.08	1.64	1.64	1.30	1.30
S038	1.58	1.53	1.86	1.84	1.84	1.86	1.84	1.84	1.75	1.60	1.60	1.53	1.53	1.80	1.80	1.46	1.46	1.64	1.64	1.21	1.21
S040	1.10	1.26	1.02	1.49	1.37	1.03	1.50	1.38	1.41	0.97	0.97	0.82	0.82	1.22	1.22	0.87	0.87	1.32	1.32	0.89	0.89
S041	-1.08	-3.84	-3.70	-3.13	-3.26	-3.02	-2.45	-2.58	-2.53	-3.46	-3.10	-3.91	-3.58	-3.42	-3.06	-3.03	-2.63	-6.90	-2.78	-7.11	-2.94
S042	-0.37	-0.57	-0.41	-0.16	-0.23	-0.41	-0.16	-0.23	-0.19	-0.70	-0.42	-1.41	-1.13	-0.41	-0.13	-0.29	-0.01	-4.32	-0.14	-4.63	-0.38
S043	2.24	4.13	4.94	1.60	2.53	4.94	1.60	2.53	2.76	2.71	2.71	2.52	2.52	2.89	2.89	2.72	2.72	0.93	0.93	1.92	1.92
S045	-0.89	-1.21	-0.96	-0.85	-0.89	-0.96	-0.85	-0.89	-0.46	-1.05	-0.77	-1.78	-1.50	-0.65	-0.37	-0.71	-0.43	-5.21	-0.83	-5.00	-0.68
S048	2.56	3.20	3.14	2.98	3.02	3.14	2.98	3.02	2.52	2.73	2.73	2.80	2.80	2.75	2.75	2.65	2.65	3.22	3.22	1.73	1.73
S049	-0.78	-0.63	-0.13	0.42	0.28	-0.13	0.42	0.28	-0.22	-0.55	-0.55	-0.79	-0.79	-0.70	-0.70	-0.15	-0.15	-0.69	-0.68	-0.78	-0.77
S064	0.69	1.10	1.02	0.79	0.86	1.02	0.79	0.86	1.03	0.88	0.88	0.57	0.57	1.01	1.01	1.06	1.06	1.31	1.31	0.94	0.94
S069	-0.49	-1.02	-0.53	-0.96	-0.83	0.09	-0.34	-0.21	-1.71	-0.54	-0.22	-0.96	-0.66	-0.41	-0.09	-0.22	0.13	-3.35	-0.35	-3.35	-0.35
S071	-0.99	-1.71	-3.45	-2.97	-3.04	-3.33	-2.85	-2.92	-0.49	-3.09	-2.72	-5.02	-4.64	-2.43	-2.03	-1.90	-1.49	-8.77	-4.38	-8.61	-4.29
S074	2.47	2.57	2.59	1.50	1.87	2.59	1.50	1.87	2.49	2.22	2.22	1.84	1.84	2.10	2.10	2.71	2.71	-4.60	0.06	-4.45	0.17
S079	-0.29	0.37	-0.59	0.61	0.29	-0.59	0.61	0.29	-0.41	0.26	0.54	-0.26	0.02	0.81	1.09	0.24	0.52	-4.87	-1.14	-3.59	-0.15
S082	-1.38	0.36	-0.59	0.05	-0.21	-1.68	-1.04	-1.30	-1.72	0.07	0.35	0.39	0.66	-0.33	-0.05	0.15	0.43	-9.32	-3.02	-9.67	-3.23
S087	1.23	1.39	1.39	2.06	1.85	1.39	2.06	1.85	1.89	1.78	1.78	1.52	1.52	1.93	1.93	1.91	1.91	1.49	1.49	1.76	1.76
S092	0.53	0.98	0.93	1.10	1.07	0.91	1.08	1.05	0.62	1.17	1.17	1.21	1.21	1.25	1.25	1.06	1.06	0.70	0.70	0.30	0.30
S094	0.71	0.85	1.01	1.18	1.14	1.03	1.20	1.16	-0.31	0.65	0.93	0.04	0.32	1.01	1.29	0.91	1.19	-2.63	1.42	-3.53	0.72
S103	-0.70	1.63	0.53	0.28	0.33	0.54	0.29	0.34	0.00	-0.77	-0.49	-1.13	-0.86	-0.63	-0.35	-0.53	-0.26	-2.73	-0.18	-2.46	0.03
S104	-1.30	-0.23	0.01	-0.13	-0.09	-0.32	-0.46	-0.42	-0.46	-0.88	-0.46	-1.23	-0.84	-1.16	-0.74	-0.23	0.24	-4.18	-1.23	-4.52	-1.46
S120	-1.81	-3.81	-2.44	-3.03	-2.84	-3.41	-4.00	-3.81	-1.87	-3.44	-3.16	-2.54	-2.26	-4.36	-4.08	-3.42	-3.14	-8.58	-2.92	-8.66	-3.01

ID	exp	ACD/Labs							Simulations Plus	ChemAxon								CompuDrug			
		SF	Clas_ Clas	Clas_ GALAS	Clas_ Cons	GALAS_ Clas	GALAS_ GALAS	GALAS_ Cons		Cons_0	Cons_ 0.15	vg_0	vg_ 0.15	klop_0	klop_ 0.15	phys_0	phys_ 0.15	Def_0	Def_ 0.15	Cons_0	Cons_ 0.15
S131	0.37	0.61	0.01	0.04	0.03	0.01	0.04	0.03	0.75	-0.25	0.03	-0.77	-0.49	0.01	0.29	0.00	0.28	-4.43	-1.16	-5.32	-1.84
S144	2.75	1.94	2.90	2.57	2.66	2.90	2.57	2.66	2.14	2.68	2.68	2.38	2.38	2.76	2.76	2.89	2.89	2.55	2.55	2.17	2.17
S146	-0.72	-0.02	-0.07	0.03	0.01	-0.07	0.03	0.01	-0.05	-0.58	-0.58	-0.16	-0.16	-1.12	-1.12	-0.45	-0.45	0.07	0.07	-0.17	-0.17
S147	1.26	1.76	1.43	1.72	1.66	1.43	1.72	1.66	1.41	1.28	1.28	1.47	1.47	1.02	1.02	1.34	1.34	1.45	1.45	1.48	1.48
S151	2.39	1.93	2.06	2.14	2.12	2.09	2.17	2.15	2.08	2.64	2.64	2.51	2.51	2.64	2.64	2.76	2.76	2.07	2.07	2.04	2.04
S156	-0.88	-1.41	-1.54	-1.17	-1.28	-1.85	-1.48	-1.59	-1.37	-1.20	-1.14	-1.14	-1.10	-1.25	-1.20	-1.19	-1.13	-1.79	-1.76	-1.66	-1.63
S157	2.34	2.09	2.62	2.56	2.58	2.61	2.55	2.57	2.56	2.55	2.55	2.26	2.26	2.78	2.78	2.61	2.61	2.52	2.52	2.44	2.44
S162	2.67	2.89	2.79	3.24	3.10	2.77	3.22	3.08	2.90	3.56	3.56	3.41	3.41	3.84	3.84	3.43	3.43	3.45	3.45	2.80	2.80
S164	-0.10	-0.38	-0.79	-0.23	-0.36	-0.79	-0.23	-0.36	-0.19	-0.27	0.01	-0.85	-0.57	-0.07	0.21	0.12	0.40	-5.09	0.12	-6.08	-0.88
S165	-1.72	-1.65	-1.85	-2.17	-2.09	-1.97	-2.29	-2.21	-1.96	-1.10	-1.10	-0.27	-0.27	-1.63	-1.63	-1.38	-1.38	-1.73	-1.71	-1.35	-1.33
S166	-0.82	-0.90	-2.33	0.19	-0.46	-2.64	-0.12	-0.77	1.49	-0.66	-0.50	-0.79	-0.56	-0.50	-0.35	-0.53	-0.39	1.55	1.55	1.56	1.56
S167	-1.63	-0.16	-0.16	0.33	0.21	-1.25	-0.76	-0.88	-0.68	-0.05	0.23	0.30	0.57	-0.34	-0.06	-0.10	0.17	-1.52	-0.88	-1.88	-1.18
S168	-1.93	-1.20	-2.22	-3.03	-2.89	-2.25	-3.06	-2.92	-1.92	-1.38	-1.53	-1.93	-1.79	-1.58	-1.37	-1.60	-1.38	-1.80	-1.73	-1.54	-1.48
S171	-1.26	-0.91	-0.75	-0.79	-0.78	-0.73	-0.77	-0.76	-0.82	-0.63	-0.37	-0.92	-0.66	-0.66	-0.39	-0.32	-0.05	-2.81	-0.53	-3.21	-0.84
S189	0.90	1.04	0.96	2.03	1.73	0.96	2.03	1.73	1.71	1.15	1.15	1.09	1.09	1.01	1.01	1.34	1.34	1.29	1.29	1.18	1.18
S192	-1.64	-1.32	-1.06	-1.29	-1.22	-1.04	-1.27	-1.20	-0.60	-0.24	0.01	-0.60	-0.38	-0.15	0.10	0.06	0.32	-2.42	-0.76	-2.65	-0.93
S194	-1.52	-3.18	-2.68	-3.54	-3.03	-2.42	-3.28	-2.77	-0.57	-2.23	-2.23	-1.51	-1.51	-3.00	-2.99	-2.19	-2.19	-2.19	-2.17	-2.12	-2.09
S197	1.78	2.17	1.99	1.96	1.97	1.99	1.96	1.97	1.65	1.56	1.56	1.88	1.88	1.23	1.23	1.57	1.57	2.08	2.08	1.58	1.58
S198	-1.34	-0.94	-0.88	-0.61	-0.69	-0.88	-0.61	-0.69	-1.36	-2.12	-1.84	-2.75	-2.47	-1.94	-1.67	-1.67	-1.39	-3.50	-0.18	-3.97	-0.55
S199	-2.16	-1.47	-1.31	-1.28	-1.29	-1.31	-1.28	-1.29	-0.65	-1.48	-1.20	-2.12	-1.84	-1.20	-0.92	-1.13	-0.85	-5.21	-0.84	-5.50	-1.06
S200	-0.51	-0.28	-0.15	-0.07	-0.09	-0.16	-0.08	-0.10	-0.43	-0.74	-0.71	-0.86	-0.84	-0.70	-0.66	-0.65	-0.61	-0.45	-0.45	-0.17	-0.17
S201	-0.56	-0.67	-0.61	0.17	-0.09	-0.78	0.00	-0.26	0.21	0.47	0.84	0.15	0.51	0.62	1.00	0.63	1.02	-1.84	-1.75	-0.33	-0.28
S203	0.01	1.43	1.50	0.81	0.94	0.36	-0.33	-0.20	1.98	2.35	2.62	1.91	2.19	2.39	2.67	2.73	3.01	-1.68	-1.45	-1.41	-1.21
S211	-0.84	0.99	1.88	0.68	1.08	0.78	-0.42	-0.02	0.05	-0.22	0.06	0.06	0.34	-0.52	-0.25	-0.20	0.07	-4.25	0.05	-5.46	-0.90
S216	1.25	1.38	0.77	0.87	0.84	0.99	1.09	1.06	1.25	2.05	2.07	1.74	1.75	2.28	2.31	2.13	2.16	0.85	0.86	1.31	1.32
S218	-0.81	-0.86	-0.60	-1.01	-0.89	-0.66	-1.07	-0.95	-1.10	-0.96	-0.85	-1.20	-1.11	-0.89	-0.79	-0.78	-0.66	-1.06	-1.04	-1.08	-1.07
S226	-1.00	-0.47	-1.01	-0.30	-0.67	-0.98	-0.27	-0.64	0.22	-2.53	-2.51	-1.82	-1.80	-3.24	-3.21	-2.53	-2.50	-0.36	-0.36	0.63	0.63
S229	-2.42	-3.64	-1.98	-3.17	-3.01	-1.83	-3.02	-2.86	-1.91	-2.45	-2.28	-2.50	-2.38	-2.55	-2.37	-2.26	-2.06	-7.66	-3.57	-7.38	-3.36
S241	0.82	1.66	1.44	2.00	1.87	1.44	2.00	1.87	1.54	1.82	1.82	1.66	1.66	1.63	1.63	2.17	2.17	1.68	1.68	1.93	1.93
S242	0.53	1.27	0.75	1.26	1.11	0.75	1.26	1.11	0.40	0.93	1.21	0.41	0.69	1.37	1.65	1.01	1.29	-2.35	0.79	-2.71	0.52
S244	-0.86	-0.95	-0.81	-0.81	-0.81	-0.81	-0.81	-0.81	-0.65	-1.07	-0.80	-1.62	-1.35	-0.83	-0.55	-0.77	-0.49	-4.90	-0.60	-5.38	-0.97
S246	-0.48	1.31	0.90	0.42	0.55	0.93	0.45	0.58	-0.10	-0.69	-0.41	-1.02	-0.75	-0.49	-0.21	-0.54	-0.25	-2.51	0.21	-3.42	-0.49
S248	-1.05	-2.55	-4.53	-4.29	-4.35	-4.26	-4.02	-4.08	-1.77	-4.74	-4.48	-6.59	-6.27	-4.08	-3.71	-3.83	-3.44	-7.79	-4.78	-9.19	-5.63
S254	-0.16	-0.15	0.32	0.63	0.54	0.32	0.63	0.54	0.27	0.23	0.23	0.13	0.13	0.05	0.05	0.52	0.52	-0.33	-0.32	-0.17	-0.16
S257	0.94	1.05	1.88	0.94	1.24	1.44	0.50	0.80	1.00	0.70	0.98	0.32	0.58	0.87	1.15	0.92	1.20	-1.76	-0.71	-1.99	-0.90

ID	exp	ACD/Labs							Simulations Plus	ChemAxon								CompuDrug			
		SF	Clas_ Clas	Clas_ GALAS	Clas_ Cons	GALAS_ Clas	GALAS_ GALAS	GALAS_ Cons		Cons_0	Cons_ 0.15	vg_0	vg_ 0.15	klop_0	klop_ 0.15	phys_0	phys_ 0.15	Def_0	Def_ 0.15	Cons_0	Cons_ 0.15
S258	-2.24	-1.81	-1.13	-1.16	-1.15	-0.59	-0.62	-0.61	-1.36	-1.14	-0.82	-1.48	-1.17	-1.05	-0.73	-0.87	-0.53	-4.83	-1.58	-4.70	-1.49
S259	1.13	1.54	1.48	1.67	1.63	1.48	1.67	1.63	1.39	1.67	1.67	1.76	1.76	1.70	1.70	1.54	1.54	1.50	1.50	1.28	1.28
S260	2.52	1.91	2.63	3.39	3.10	2.63	3.39	3.10	3.96	4.35	4.35	4.11	4.11	4.75	4.75	4.19	4.19	2.55	2.55	2.78	2.78
S265	-2.31	-1.83	-1.88	-1.41	-1.56	-1.87	-1.40	-1.55	-1.26	-1.01	-0.83	-0.88	-0.76	-1.15	-0.97	-0.94	-0.74	-3.89	-1.06	-3.27	-0.58
S266	-1.27	-1.42	-1.13	-1.30	-1.24	-1.13	-1.30	-1.24	-0.81	-1.55	-1.27	-2.01	-1.73	-1.39	-1.11	-1.25	-0.97	-5.29	-0.90	-5.90	-1.37
S270	-0.80	0.65	0.57	0.90	0.76	0.57	0.90	0.76	-0.51	0.66	0.93	0.05	0.32	1.09	1.37	0.81	1.09	-2.34	0.12	-2.30	0.16
S272	1.14	1.63	1.49	1.70	1.66	1.49	1.70	1.66	1.27	1.27	1.27	1.55	1.55	0.96	0.96	1.31	1.31	1.76	1.76	1.48	1.48
S276	-0.60	-1.11	-1.03	-1.79	-1.54	-0.92	-1.68	-1.43	-0.52	-2.33	-1.93	-2.81	-2.42	-2.30	-1.93	-1.86	-1.44	-7.19	-2.24	-8.17	-2.89
S278	-2.29	-1.88	-2.09	-1.89	-1.94	-2.06	-1.86	-1.91	-1.73	-3.04	-2.75	-3.49	-3.21	-2.90	-2.61	-2.70	-2.40	-5.75	-2.05	-5.76	-2.05
S279	-2.26	-0.89	-0.79	-1.08	-1.02	-0.81	-1.10	-1.04	-0.77	-1.79	-1.52	-1.92	-1.64	-1.69	-1.41	-1.77	-1.49	-4.20	-1.12	-4.50	-1.35
S284	1.35	1.38	2.30	2.44	2.39	2.30	2.44	2.39	2.55	2.15	2.15	1.87	1.87	2.17	2.17	2.42	2.42	2.35	2.35	2.52	2.52
S285	-1.40	-0.19	-0.31	-0.41	-0.38	-0.12	-0.22	-0.19	-0.49	-1.17	-0.89	-1.45	-1.18	-1.00	-0.71	-1.04	-0.75	-3.10	-0.26	-3.90	-0.88
S287	-0.03	-0.20	0.00	0.22	0.16	0.00	0.22	0.16	0.39	-0.66	-0.38	-1.11	-0.83	-0.46	-0.18	-0.40	-0.12	-4.16	-0.02	-4.87	-0.57
S288	0.16	0.88	0.95	0.89	0.91	1.41	1.35	1.37	0.28	0.43	0.66	-0.20	0.00	0.48	0.71	1.04	1.29	-0.26	-0.23	-0.11	-0.09
S290	-0.86	-0.71	-0.37	-0.23	-0.27	-0.37	-0.23	-0.27	-0.70	-1.23	-1.23	-1.53	-1.53	-1.20	-1.20	-0.95	-0.95	-0.61	-0.61	-0.82	-0.82
S291	-1.97	-0.01	-0.19	0.30	0.08	-0.91	-0.42	-0.64	-0.25	-0.80	-0.69	-0.93	-0.86	-1.10	-0.99	-0.34	-0.19	0.06	0.06	-1.00	-1.00
S292	-2.48	-2.52	-2.79	-2.08	-2.31	-3.67	-2.96	-3.19	-2.14	-2.37	-2.11	-2.69	-2.44	-2.75	-2.49	-1.67	-1.40	-8.43	-2.91	-8.29	-2.75
S298	-2.51	-3.26	-1.96	-2.97	-2.82	-1.92	-2.93	-2.78	-1.44	-2.49	-2.22	-2.90	-2.64	-2.41	-2.14	-2.16	-1.89	-6.85	-3.21	-6.88	-3.24
S302	-1.89	-1.04	-0.96	-0.75	-0.81	-0.96	-0.75	-0.81	-0.41	-1.09	-0.81	-1.41	-1.13	-1.08	-0.80	-0.78	-0.51	-7.07	-2.41	-7.57	-2.71
S305	1.10	1.35	1.41	1.09	1.21	1.41	1.09	1.21	0.95	1.17	1.17	1.06	1.06	1.22	1.22	1.22	1.22	1.28	1.28	0.99	0.99
S306	1.20	1.13	1.17	1.58	1.48	1.76	2.17	2.07	1.84	1.56	1.56	1.51	1.51	1.71	1.71	1.46	1.46	1.72	1.72	1.15	1.15
S310	-1.96	-2.86	-2.78	-2.69	-2.72	-2.78	-2.69	-2.72	-2.17	-3.19	-2.92	-3.44	-3.17	-3.48	-3.20	-2.66	-2.38	-7.46	-2.15	-7.48	-2.17
S312	-0.13	0.15	0.64	0.63	0.63	0.62	0.61	0.61	0.66	0.71	0.71	0.83	0.83	0.65	0.65	0.65	0.65	0.30	0.30	0.69	0.69
S322	0.65	0.64	0.87	0.56	0.63	0.86	0.55	0.62	0.79	0.75	0.75	1.00	1.00	0.40	0.40	0.85	0.85	0.79	0.79	0.84	0.84
S329	1.87	1.85	2.15	2.60	2.34	2.00	2.45	2.19	2.74	4.04	4.04	3.97	3.97	3.95	3.95	4.21	4.21	2.25	2.25	1.79	1.79
S333	-2.26	-2.32	-2.65	-2.03	-2.25	-2.65	-2.03	-2.25	-1.85	-3.16	-2.88	-3.77	-3.50	-3.07	-2.79	-2.64	-2.36	-5.12	-1.63	-5.05	-1.57
S334	-0.34	0.06	0.82	0.18	0.37	-0.68	-1.32	-1.13	-0.39	0.82	1.10	0.51	0.79	0.50	0.78	1.45	1.73	-6.35	-0.18	-6.41	-0.24
S340	0.18	-1.39	-0.11	1.37	1.03	-0.66	0.82	0.48	1.60	-0.10	0.11	-0.76	-0.60	-0.20	0.03	0.70	0.92	0.43	0.46	-0.20	-0.16
S342	-1.60	-2.42	-4.39	-3.51	-3.68	-4.27	-3.39	-3.56	-1.08	-3.78	-3.44	-5.61	-5.25	-3.17	-2.78	-2.66	-2.27	-9.47	-4.67	-9.78	-4.86
S346	-0.31	-0.31	-0.21	0.21	0.09	-0.17	0.25	0.13	-0.19	-0.77	-0.77	-1.03	-1.03	-0.91	-0.91	-0.36	-0.36	-0.59	-0.59	-0.49	-0.49
S354	-1.75	-1.82	-2.42	-1.33	-1.57	-2.42	-1.33	-1.57	-1.11	-1.91	-1.63	-2.44	-2.16	-1.56	-1.28	-1.72	-1.44	-8.91	-2.93	-9.48	-3.28
S355	-0.69	-0.37	-0.35	-0.50	-0.46	-0.35	-0.50	-0.46	-0.31	-0.98	-0.93	-1.07	-1.03	-1.04	-0.97	-0.82	-0.76	-0.37	-0.37	-0.35	-0.35
S356	-2.35	0.39	-1.35	-0.37	-0.71	-2.45	-1.47	-1.81	-1.28	-0.39	-0.11	-0.05	0.22	-0.85	-0.57	-0.26	0.02	-10.57	-3.31	-10.07	-3.01
S357	1.49	1.64	0.40	1.86	1.43	2.40	3.86	3.43	3.78	3.83	3.83	3.20	3.20	4.17	4.17	4.11	4.11	-0.62	0.46	-0.89	0.25
S358	1.46	2.36	2.33	2.09	2.16	2.34	2.10	2.17	2.27	2.28	2.28	2.31	2.31	2.07	2.07	2.45	2.46	2.07	2.07	1.89	1.89

ID	exp	ACD/Labs							Simulations Plus	ChemAxon								CompuDrug			
		SF	Clas_ Clas	Clas_ GALAS	Clas_ Cons	GALAS_ Clas	GALAS_ GALAS	GALAS_ Cons		Cons_0	Cons_ 0.15	vg_0	vg_ 0.15	klop_0	klop_ 0.15	phys_0	phys_ 0.15	Def_0	Def_ 0.15	Cons_0	Cons_ 0.15
S359	2.23	2.66	1.52	2.60	2.37	1.48	2.56	2.33	2.51	2.68	2.68	2.10	2.10	2.95	2.95	2.98	2.98	3.09	3.09	2.14	2.14
S360	-0.75	-0.09	0.71	0.48	0.53	0.71	0.48	0.53	-0.80	0.07	0.34	-0.66	-0.39	0.40	0.67	0.47	0.75	-1.71	0.60	-1.93	0.44
S363	-1.89	-0.78	-0.59	-0.55	-0.56	-0.59	-0.55	-0.56	-0.59	-1.05	-0.77	-1.82	-1.54	-0.73	-0.45	-0.61	-0.33	-3.73	-0.32	-3.93	-0.48
S364	-0.23	0.78	0.07	1.05	0.69	-1.03	-0.05	-0.41	-0.91	0.31	0.59	0.57	0.85	-0.13	0.15	0.50	0.78	-7.00	-0.96	-6.93	-0.89
S365	-0.22	-0.33	-1.43	0.11	-0.33	-1.37	0.17	-0.27	0.30	-0.27	-0.04	1.14	1.34	-1.23	-0.99	-0.69	-0.44	-2.60	0.18	-3.92	-0.85
S368	0.52	0.13	0.24	0.91	0.76	0.24	0.91	0.76	1.04	0.97	0.97	0.75	0.75	1.04	1.04	1.12	1.12	0.65	0.65	0.42	0.42
S371	-1.91	-1.89	-1.69	-1.26	-1.36	-2.93	-2.50	-2.60	-1.26	-0.19	0.09	-0.26	0.01	-0.18	0.10	-0.13	0.15	-3.24	-1.41	-3.38	-1.52
S372	-1.55	-1.26	-1.20	-1.21	-1.21	-1.74	-1.75	-1.75	-1.44	-1.73	-1.20	-2.06	-1.56	-1.47	-0.93	-1.63	-1.10	-4.62	-1.37	-5.33	-1.90
S373	-0.98	-1.30	-0.79	-0.25	-0.39	-1.66	-1.12	-1.26	-0.16	0.43	0.69	0.35	0.61	0.33	0.59	0.60	0.86	-2.21	-1.74	-1.45	-1.08
S374	-0.56	-0.07	0.45	-0.09	0.12	0.45	-0.09	0.12	-0.36	-0.87	-0.60	-1.08	-0.80	-0.80	-0.52	-0.74	-0.46	-2.97	0.02	-3.78	-0.61
S382	2.50	3.12	3.41	2.98	3.10	3.41	2.98	3.10	3.28	2.74	2.74	2.18	2.18	3.06	3.06	2.99	2.99	2.56	2.56	2.38	2.38
S383	0.63	2.59	3.26	2.09	2.56	2.16	0.99	1.46	0.42	1.36	1.64	1.62	1.90	1.02	1.30	1.44	1.72	-6.85	-1.89	-4.10	0.25
S384	-0.60	-0.22	-0.90	-0.18	-0.37	-0.83	-0.11	-0.30	-0.36	-1.33	-1.08	-1.93	-1.72	-1.28	-1.03	-0.74	-0.48	-4.08	-0.31	-4.48	-0.63
S385	-2.34	-2.56	-2.51	-2.27	-2.33	-2.68	-2.44	-2.50	-1.97	-1.19	-1.19	-0.40	-0.40	-1.85	-1.85	-1.32	-1.32	-2.05	-2.02	-1.71	-1.69
S386	1.02	1.40	0.87	1.56	1.45	0.87	1.56	1.45	1.59	1.53	1.53	1.59	1.59	1.26	1.26	1.75	1.75	1.07	1.07	-0.05	-0.05
S388	-2.32	-2.64	-1.46	-0.31	-0.73	-1.46	-0.31	-0.73	0.34	-1.46	-1.18	-1.82	-1.54	-1.49	-1.21	-1.06	-0.79	-5.36	-1.27	-4.72	-0.77

Tabel L3. Eksperimentaalsed ja ennustatud jaotusteguri väärtused pH 5 juures

ID	exp	ACD/Labs							Simulations Plus	ChemAxon								CompuDrug			
		SF	Clas_ Clas	Clas_ GALAS	Clas_ Cons	GALAS_ Clas	GALAS_ GALAS	GALAS_ Cons		Cons_0	Cons_ 0.15	vg_0	vg_ 0.15	klop_0	klop_ 0.15	phys_0	phys_ 0.15	Def_0	Def_ 0.15	Cons_0	Cons_ 0.15
S001	1.21	0.69	0.48	0.58	0.55	1.45	1.55	1.52	2.01	1.62	1.63	1.64	1.65	1.59	1.60	1.62	1.64	0.11	0.16	-0.41	-0.35
S002	-1.40	-1.31	-1.13	-1.53	-1.42	-1.13	-1.53	-1.42	-1.28	-1.69	-1.42	-2.42	-2.16	-1.55	-1.28	-1.10	-0.82	-3.38	-0.96	-3.49	-1.05
S005	-1.07	-0.12	-0.33	-0.08	-0.13	-0.32	-0.07	-0.12	0.31	-0.35	-0.35	-0.53	-0.53	-0.17	-0.17	-0.36	-0.36	0.05	0.05	0.09	0.09
S012	-1.16	-0.55	-2.15	-1.21	-1.36	-1.33	-0.39	-0.54	-0.35	0.03	0.03	0.18	0.18	0.10	0.10	-0.19	-0.19	-0.55	-0.55	-0.30	-0.30
S014	0.06	1.55	-0.10	-0.51	-0.32	-0.14	-0.55	-0.36	-0.46	-0.52	-0.27	-0.86	-0.65	-0.43	-0.18	-0.24	0.03	-0.47	-0.35	0.28	0.37
S015	0.25	0.72	0.63	1.04	0.97	0.51	0.92	0.85	1.18	1.13	1.13	1.58	1.58	0.71	0.71	1.10	1.10	0.80	0.80	1.26	1.26
S016	-1.21	-0.96	-1.06	-0.63	-0.74	-0.47	-0.04	-0.15	-0.36	-0.38	-0.37	-0.39	-0.39	-0.31	-0.27	-0.39	-0.33	-1.83	-1.83	-2.04	-2.03
S022	-1.11	-1.02	-1.15	-1.69	-1.55	-1.15	-1.69	-1.55	-1.30	-2.00	-1.59	-2.65	-2.25	-1.57	-1.15	-1.78	-1.36	0.15	0.15	-0.29	-0.29
S023	0.09	0.29	0.96	3.99	2.66	0.97	4.00	2.67	2.66	3.03	3.03	2.68	2.68	3.38	3.38	3.03	3.03	2.00	2.00	-0.22	-0.22
S024	-0.07	0.44	0.27	0.88	0.72	0.27	0.88	0.72	0.59	1.22	1.22	1.61	1.61	0.82	0.82	1.23	1.23	0.39	0.39	1.46	1.46
S027	-2.41	-2.75	-2.98	-2.79	-2.84	-2.98	-2.79	-2.84	-1.64	-2.80	-2.53	-3.31	-3.05	-2.72	-2.45	-2.36	-2.09	-4.91	-2.15	-4.47	-1.81
S031	-1.71	-2.04	-2.58	-0.95	-1.58	-2.59	-0.96	-1.59	0.50	-1.82	-1.55	-2.38	-2.13	-1.83	-1.57	-1.24	-0.96	-3.47	-1.28	-3.21	-1.07

ID	exp	ACD/Labs							Simulations Plus	ChemAxon								CompuDrug			
		SF	Clas_ Clas	Clas_ GALAS	Clas_ Cons	GALAS_ Clas	GALAS_ GALAS	GALAS_ Cons		Cons_0	Cons_ 0.15	vg_0	vg_ 0.15	klop_0	klop_ 0.15	phys_0	phys_ 0.15	Def_0	Def_ 0.15	Cons_0	Cons_ 0.15
S033	2.15	1.29	2.07	1.32	1.49	2.07	1.32	1.49	2.09	1.70	1.70	2.00	2.00	1.39	1.39	1.70	1.70	0.17	0.17	-0.46	-0.45
S037	1.67	1.83	1.95	1.80	1.83	1.95	1.80	1.83	1.66	1.50	1.50	1.75	1.75	1.49	1.49	1.27	1.27	1.76	1.76	1.42	1.42
S038	0.60	0.70	1.03	1.01	1.01	0.94	0.92	0.92	0.81	0.66	0.66	0.59	0.59	0.86	0.86	0.52	0.52	0.80	0.80	0.38	0.38
S040	-0.13	-0.61	-0.84	-0.37	-0.49	-0.85	-0.38	-0.50	-0.08	-0.40	-0.40	-0.55	-0.55	-0.15	-0.15	-0.50	-0.50	-0.55	-0.52	-0.98	-0.95
S041	-1.68	-3.15	-3.02	-2.45	-2.58	-2.99	-2.42	-2.55	-2.53	-2.63	-2.36	-3.02	-2.75	-2.58	-2.31	-2.28	-2.00	-3.87	-1.80	-4.08	-1.96
S042	-0.40	-0.55	-0.39	-0.14	-0.21	-0.39	-0.14	-0.21	-0.18	-0.69	-0.42	-1.37	-1.11	-0.40	-0.12	-0.28	-0.01	-2.32	-0.14	-2.64	-0.38
S043	2.05	4.13	4.94	1.60	2.53	4.94	1.60	2.53	2.76	2.71	2.71	2.52	2.52	2.89	2.89	2.72	2.72	0.93	0.93	1.92	1.92
S045	-1.18	-1.20	-0.94	-0.83	-0.87	-0.94	-0.83	-0.87	-0.46	-1.03	-0.76	-1.74	-1.48	-0.63	-0.36	-0.70	-0.43	-3.22	-0.83	-3.01	-0.67
S048	1.72	3.20	3.14	2.98	3.02	3.14	2.98	3.02	2.52	2.73	2.73	2.80	2.80	2.75	2.75	2.65	2.65	3.22	3.22	1.73	1.73
S049	-0.44	-0.63	-0.13	0.42	0.28	-0.13	0.42	0.28	-0.15	-0.55	-0.55	-0.79	-0.79	-0.70	-0.70	-0.15	-0.15	-0.10	-0.10	-0.19	-0.19
S064	0.83	1.10	1.02	0.79	0.86	1.02	0.79	0.86	1.03	0.88	0.88	0.57	0.57	1.01	1.01	1.06	1.06	1.31	1.31	0.94	0.94
S069	0.28	-0.21	0.26	-0.17	-0.04	0.32	-0.11	0.02	-1.08	0.11	0.37	-0.25	-0.01	0.23	0.49	0.37	0.64	-0.67	0.37	-0.66	0.37
S071	-0.97	-1.23	-3.05	-2.57	-2.64	-3.02	-2.54	-2.61	-0.13	-2.87	-2.48	-4.82	-4.42	-2.20	-1.79	-1.66	-1.24	-4.80	-4.24	-4.64	-4.13
S074	2.01	2.54	2.57	1.48	1.85	2.55	1.46	1.83	2.48	2.21	2.21	1.84	1.84	2.09	2.09	2.70	2.70	-2.61	0.06	-2.47	0.17
S079	-0.19	0.39	-0.58	0.62	0.30	-0.57	0.63	0.31	-0.13	0.28	0.55	-0.22	0.04	0.83	1.10	0.26	0.53	-2.87	-1.13	-1.59	-0.13
S082	-0.77	0.39	-0.56	0.08	-0.18	-1.28	-0.64	-0.90	-1.67	0.14	0.39	0.48	0.72	-0.26	-0.01	0.21	0.46	-5.32	-3.00	-5.67	-3.21
S087	1.03	1.39	1.39	2.06	1.85	1.39	2.06	1.85	1.89	1.78	1.78	1.52	1.52	1.93	1.93	1.91	1.91	1.49	1.49	1.76	1.76
S092	0.60	0.99	0.94	1.11	1.08	0.94	1.11	1.08	0.97	1.27	1.27	1.31	1.31	1.35	1.35	1.16	1.16	1.10	1.10	0.70	0.70
S094	0.52	0.87	1.03	1.20	1.16	1.03	1.20	1.16	0.00	0.66	0.94	0.05	0.32	1.02	1.29	0.92	1.19	-0.60	1.46	-1.50	0.76
S103	-0.19	1.71	0.62	0.37	0.42	0.99	0.74	0.79	0.49	-0.28	-0.17	-0.41	-0.35	-0.21	-0.08	-0.18	-0.04	-0.73	-0.08	-0.46	0.15
S104	-0.14	0.39	0.68	0.54	0.58	0.98	0.84	0.88	0.01	0.18	0.45	-0.05	0.21	-0.09	0.18	0.69	0.96	-0.40	0.44	-0.73	0.17
S120	-1.71	-3.63	-2.35	-2.94	-2.75	-2.12	-2.71	-2.52	-1.84	-3.42	-3.15	-2.53	-2.25	-4.34	-4.06	-3.41	-3.13	-6.73	-2.92	-6.81	-3.01
S131	0.46	0.63	0.03	0.06	0.05	0.12	0.15	0.14	0.78	-0.18	0.07	-0.62	-0.40	0.07	0.33	0.05	0.31	-1.38	-0.12	-2.27	-0.82
S144	1.80	1.94	2.90	2.57	2.66	2.90	2.57	2.66	2.14	2.68	2.68	2.38	2.38	2.76	2.76	2.89	2.89	2.55	2.55	2.17	2.17
S146	-0.59	-0.02	-0.07	0.03	0.01	-0.07	0.03	0.01	-0.05	-0.58	-0.58	-0.16	-0.16	-1.12	-1.12	-0.45	-0.45	0.00	0.00	-0.23	-0.23
S147	1.22	1.76	1.43	1.72	1.66	1.43	1.72	1.66	1.41	1.28	1.28	1.47	1.47	1.02	1.02	1.34	1.34	1.45	1.45	1.48	1.48
S151	0.83	1.96	2.09	2.17	2.15	2.09	2.17	2.15	2.08	2.64	2.64	2.51	2.51	2.64	2.64	2.76	2.76	2.06	2.06	2.02	2.02
S156	-0.66	-0.78	-0.90	-0.53	-0.64	-0.92	-0.55	-0.66	-0.64	-0.70	-0.70	-0.64	-0.64	-0.75	-0.75	-0.71	-0.71	-0.74	-0.74	-0.61	-0.61
S157	1.44	1.28	1.81	1.75	1.77	1.78	1.72	1.74	1.47	1.18	1.18	0.89	0.89	1.40	1.40	1.24	1.24	1.76	1.76	1.67	1.68
S162	1.75	2.07	1.97	2.42	2.28	1.83	2.28	2.14	2.04	2.47	2.47	2.31	2.31	2.75	2.75	2.34	2.34	2.05	2.05	1.40	1.40
S164	-0.06	-0.35	-0.76	-0.20	-0.33	-0.68	-0.12	-0.25	-0.11	-0.21	0.08	-0.80	-0.53	0.01	0.30	0.21	0.51	-3.14	0.12	-4.13	-0.88
S165	-1.25	-0.57	-0.77	-1.09	-1.01	-0.78	-1.10	-1.02	-1.41	-1.10	-1.10	-0.27	-0.27	-1.63	-1.63	-1.38	-1.38	-0.94	-0.94	-0.56	-0.56
S166	0.49	0.71	-0.72	1.80	1.15	-0.78	1.74	1.09	1.97	0.99	0.99	0.58	0.59	1.18	1.19	1.20	1.20	1.55	1.55	1.56	1.56
S167	-0.90	-0.16	-0.16	0.33	0.21	-0.91	-0.42	-0.54	-0.17	0.51	0.61	0.98	1.05	0.18	0.28	0.39	0.50	0.59	0.61	0.23	0.25
S168	-1.74	-0.37	-1.38	-2.19	-2.05	-1.94	-2.75	-2.61	-1.02	0.30	-0.24	-0.33	-0.32	-0.18	-0.14	-0.28	-0.22	-0.46	-0.46	-0.21	-0.20

ID	exp	ACD/Labs							Simulations Plus	ChemAxon								CompuDrug			
		SF	Clas_ Clas	Clas_ GALAS	Clas_ Cons	GALAS_ Clas	GALAS_ GALAS	GALAS_ Cons		Cons_0	Cons_ 0.15	vg_0	vg_ 0.15	klop_0	klop_ 0.15	phys_0	phys_ 0.15	Def_0	Def_ 0.15	Cons_0	Cons_ 0.15
S171	-0.56	-0.41	-0.24	-0.28	-0.27	-0.33	-0.37	-0.36	-0.37	0.16	0.21	0.14	0.17	0.06	0.12	0.31	0.39	-0.81	-0.35	-1.21	-0.68
S189	0.87	1.04	0.96	2.03	1.73	0.96	2.03	1.73	1.71	1.15	1.15	1.09	1.09	1.01	1.01	1.34	1.34	1.29	1.29	1.18	1.18
S192	-1.28	-0.80	-0.54	-0.77	-0.70	-0.36	-0.59	-0.52	0.22	0.96	0.98	0.85	0.86	0.96	0.99	1.08	1.11	-0.42	-0.26	-0.65	-0.47
S194	-0.69	-4.30	-3.80	-4.66	-4.15	-3.98	-4.84	-4.33	-0.43	-2.25	-2.25	-1.52	-1.52	-3.02	-3.02	-2.21	-2.21	-3.57	-2.90	-3.48	-2.80
S197	1.54	2.17	1.99	1.96	1.97	1.99	1.96	1.97	1.65	1.56	1.56	1.88	1.88	1.23	1.23	1.57	1.57	2.08	2.08	1.58	1.58
S198	-1.27	-0.91	-0.85	-0.58	-0.66	-0.85	-0.58	-0.66	-1.21	-1.99	-1.76	-2.53	-2.33	-1.84	-1.60	-1.58	-1.34	-1.49	-0.15	-1.97	-0.53
S199	-2.03	-1.45	-1.29	-1.26	-1.27	-1.29	-1.26	-1.27	-0.64	-1.47	-1.20	-2.08	-1.82	-1.19	-0.92	-1.12	-0.85	-3.22	-0.84	-3.50	-1.06
S200	-0.38	-0.14	-0.01	0.07	0.05	-0.01	0.07	0.05	-0.34	-0.46	-0.46	-0.57	-0.57	-0.43	-0.43	-0.39	-0.39	-0.40	-0.40	-0.12	-0.12
S201	1.14	0.99	1.04	1.82	1.56	0.94	1.72	1.46	1.91	1.81	1.84	1.58	1.61	1.96	1.99	1.89	1.93	0.04	0.04	1.55	1.55
S203	2.08	2.83	2.71	2.02	2.15	2.79	2.10	2.23	3.43	3.11	3.28	2.78	2.92	3.11	3.31	3.45	3.64	1.78	1.78	2.05	2.05
S211	-0.87	0.99	1.88	0.68	1.08	0.78	-0.42	-0.02	0.05	-0.22	0.06	0.06	0.34	-0.52	-0.25	-0.20	0.07	-2.25	0.05	-3.48	-0.90
S216	1.40	2.57	1.96	2.06	2.03	1.99	2.09	2.06	1.53	2.48	2.48	2.18	2.18	2.70	2.70	2.56	2.56	1.91	1.91	2.36	2.36
S218	-0.64	-0.38	-0.12	-0.53	-0.41	-0.12	-0.53	-0.41	-0.36	-0.41	-0.41	-0.63	-0.63	-0.35	-0.35	-0.25	-0.25	-0.34	-0.34	-0.37	-0.37
S226	-0.69	-0.47	-1.04	-0.33	-0.70	-0.98	-0.27	-0.64	0.19	-3.36	-3.22	-2.77	-2.63	-4.04	-3.90	-3.26	-3.13	-0.36	-0.36	0.63	0.63
S229	-2.26	-2.61	-0.95	-2.14	-1.98	-0.31	-1.50	-1.34	-1.81	-0.78	-0.77	-0.69	-0.69	-0.93	-0.93	-0.71	-0.71	-4.51	-2.46	-4.23	-2.24
S241	0.78	1.66	1.44	2.00	1.87	1.44	2.00	1.87	1.54	1.82	1.82	1.66	1.66	1.63	1.63	2.17	2.17	1.68	1.68	1.93	1.93
S242	0.42	1.28	0.76	1.27	1.12	0.76	1.27	1.12	0.46	0.98	1.23	0.51	0.74	1.41	1.67	1.04	1.30	-0.35	0.82	-0.71	0.54
S244	-0.81	-0.93	-0.79	-0.79	-0.79	-0.79	-0.79	-0.79	-0.64	-1.06	-0.79	-1.59	-1.33	-0.81	-0.54	-0.76	-0.49	-2.91	-0.60	-3.39	-0.97
S246	0.01	1.43	1.02	0.54	0.67	1.06	0.58	0.71	0.06	-0.33	-0.11	-0.56	-0.38	-0.16	0.07	-0.23	0.01	-0.21	0.59	-1.11	-0.13
S248	-1.40	-2.07	-4.05	-3.81	-3.87	-3.97	-3.73	-3.79	-1.25	-4.42	-4.16	-6.30	-5.96	-3.77	-3.38	-3.51	-3.10	-3.85	-3.80	-5.25	-5.10
S254	-0.11	-0.15	0.32	0.63	0.54	0.32	0.63	0.54	0.39	0.23	0.23	0.13	0.13	0.05	0.05	0.52	0.52	0.28	0.28	0.44	0.44
S257	2.01	2.16	3.22	2.28	2.58	3.09	2.15	2.45	2.43	1.07	1.21	1.08	1.14	1.06	1.26	1.19	1.36	0.24	0.28	0.00	0.04
S258	-1.29	-1.00	-0.35	-0.38	-0.37	-0.28	-0.31	-0.30	-1.23	-0.49	-0.23	-0.77	-0.53	-0.41	-0.15	-0.28	-0.02	-1.55	-0.33	-1.42	-0.23
S259	1.27	1.54	1.48	1.67	1.63	1.48	1.67	1.63	1.39	1.67	1.67	1.76	1.76	1.70	1.70	1.54	1.54	1.50	1.50	1.28	1.28
S260	1.86	1.91	2.63	3.39	3.10	2.63	3.39	3.10	3.96	4.35	4.35	4.11	4.11	4.75	4.75	4.19	4.19	2.55	2.55	2.78	2.78
S265	-1.51	-1.50	-1.55	-1.08	-1.23	-1.53	-1.06	-1.21	-0.94	0.64	0.65	0.91	0.91	0.44	0.44	0.57	0.58	-1.89	-1.00	-1.27	-0.50
S266	-1.16	-1.41	-1.12	-1.29	-1.23	-1.11	-1.28	-1.22	-0.80	-1.53	-1.26	-1.97	-1.71	-1.38	-1.10	-1.24	-0.96	-3.29	-0.90	-3.91	-1.37
S270	-0.38	0.79	0.71	1.04	0.90	0.71	1.04	0.90	0.62	1.26	1.07	0.45	0.58	1.29	1.49	0.97	1.18	-0.35	0.25	-0.30	0.29
S272	1.20	1.63	1.49	1.70	1.66	1.49	1.70	1.66	1.27	1.27	1.27	1.55	1.55	0.96	0.96	1.31	1.31	1.76	1.76	1.48	1.48
S276	-0.04	-0.40	-0.45	-1.21	-0.96	-0.44	-1.20	-0.95	-0.51	-1.43	-1.16	-1.90	-1.63	-1.37	-1.09	-1.03	-0.75	-3.31	-0.80	-4.30	-1.57
S278	-2.17	-1.76	-1.98	-1.78	-1.83	-1.97	-1.77	-1.82	-1.72	-2.45	-2.22	-2.80	-2.61	-2.35	-2.11	-2.17	-1.92	-3.17	-1.47	-3.18	-1.48
S279	-1.77	-0.82	-0.71	-1.00	-0.94	-0.67	-0.96	-0.90	-0.73	-1.49	-1.27	-1.51	-1.33	-1.41	-1.18	-1.52	-1.28	-1.78	-0.67	-2.07	-0.90
S284	1.45	1.38	2.30	2.44	2.39	2.30	2.44	2.39	2.55	2.15	2.15	1.87	1.87	2.17	2.17	2.42	2.42	2.35	2.35	2.52	2.52
S285	-0.66	0.37	0.26	0.16	0.19	0.31	0.21	0.24	-0.36	-0.77	-0.55	-0.96	-0.77	-0.63	-0.40	-0.70	-0.46	-0.69	0.21	-1.48	-0.43
S287	0.02	-0.19	0.01	0.23	0.17	0.02	0.24	0.18	0.40	-0.64	-0.37	-1.07	-0.81	-0.45	-0.18	-0.39	-0.12	-2.17	-0.02	-2.88	-0.57

ID	exp	ACD/Labs							Simulations Plus	ChemAxon								CompuDrug			
		SF	Clas_ Clas	Clas_ GALAS	Clas_ Cons	GALAS_ Clas	GALAS_ GALAS	GALAS_ Cons		Cons_0	Cons_ 0.15	vg_0	vg_ 0.15	klop_0	klop_ 0.15	phys_0	phys_ 0.15	Def_0	Def_ 0.15	Cons_0	Cons_ 0.15
S288	1.57	1.66	1.73	1.67	1.69	1.74	1.68	1.70	1.62	1.50	1.51	1.04	1.04	1.57	1.58	1.90	1.92	0.99	0.99	1.14	1.14
S290	-0.83	-0.71	-0.37	-0.23	-0.27	-0.37	-0.23	-0.27	-0.70	-1.23	-1.23	-1.53	-1.53	-1.20	-1.20	-0.95	-0.95	-0.61	-0.61	-0.82	-0.82
S291	-1.53	0.43	0.25	0.74	0.52	0.22	0.71	0.49	0.22	0.13	0.13	0.06	0.06	-0.16	-0.16	0.49	0.49	0.06	0.06	-1.01	-1.01
S292	-2.18	-1.06	-1.33	-0.62	-0.85	-1.87	-1.16	-1.39	-0.79	-1.58	-1.54	-1.70	-1.68	-1.94	-1.90	-1.09	-1.01	-6.54	-2.91	-6.40	-2.75
S298	-2.52	-2.98	-1.68	-2.69	-2.54	-1.61	-2.62	-2.47	-1.37	-1.73	-1.67	-1.87	-1.84	-1.72	-1.65	-1.56	-1.48	-3.69	-2.09	-3.73	-2.11
S302	-2.21	-0.92	-0.84	-0.63	-0.69	-0.81	-0.60	-0.66	-0.37	-0.92	-0.71	-1.10	-0.94	-0.93	-0.72	-0.67	-0.44	-3.08	-2.19	-3.57	-2.53
S305	0.88	1.35	1.41	1.09	1.21	1.41	1.09	1.21	0.95	1.17	1.17	1.06	1.06	1.22	1.22	1.22	1.22	1.28	1.28	0.99	0.99
S306	-0.35	-0.65	-0.60	-0.19	-0.29	0.06	0.47	0.37	0.14	-0.22	-0.21	-0.27	-0.26	-0.06	-0.06	-0.31	-0.30	-0.12	-0.10	-0.68	-0.66
S310	-2.03	-2.83	-2.75	-2.66	-2.69	-2.76	-2.67	-2.70	-2.15	-3.18	-2.91	-3.40	-3.14	-3.46	-3.19	-2.65	-2.38	-5.53	-2.15	-5.54	-2.17
S312	-1.00	-0.41	0.08	0.07	0.07	0.11	0.10	0.10	-0.24	-0.78	-0.78	-0.67	-0.66	-0.84	-0.84	-0.84	-0.84	-0.35	-0.35	0.04	0.04
S322	0.56	0.63	0.86	0.55	0.62	0.81	0.50	0.57	0.77	0.76	0.77	1.02	1.02	0.42	0.42	0.86	0.86	0.87	0.87	0.92	0.92
S329	0.62	0.19	0.42	0.87	0.61	0.20	0.65	0.39	0.96	2.47	2.47	2.40	2.40	2.38	2.38	2.63	2.64	1.91	1.91	1.45	1.45
S333	-2.16	-2.30	-2.62	-2.00	-2.22	-2.62	-2.00	-2.22	-1.82	-2.81	-2.66	-3.22	-3.12	-2.77	-2.61	-2.39	-2.21	-3.13	-1.62	-3.05	-1.56
S334	-0.34	0.06	0.82	0.18	0.37	-0.63	-1.27	-1.08	-0.39	0.82	1.10	0.51	0.79	0.50	0.78	1.45	1.73	-6.11	-0.18	-6.18	-0.24
S340	-0.05	-0.77	-0.15	1.33	0.99	-0.24	1.24	0.90	1.74	1.02	1.03	0.55	0.55	0.79	0.80	1.74	1.75	1.89	1.89	1.26	1.26
S342	-1.51	-1.94	-3.99	-3.11	-3.28	-3.96	-3.08	-3.25	-0.74	-3.43	-3.09	-5.31	-4.92	-2.83	-2.42	-2.31	-1.90	-5.50	-4.61	-5.82	-4.81
S346	-0.31	-0.28	-0.17	0.25	0.13	-0.17	0.25	0.13	-0.14	-0.77	-0.77	-1.03	-1.03	-0.91	-0.91	-0.36	-0.36	-0.49	-0.49	-0.39	-0.39
S354	-1.60	-1.79	-2.39	-1.30	-1.54	-2.41	-1.32	-1.56	-1.10	-1.89	-1.62	-2.41	-2.15	-1.55	-1.27	-1.71	-1.44	-4.95	-2.07	-5.53	-2.50
S355	-0.65	-0.29	-0.27	-0.42	-0.38	-0.27	-0.42	-0.38	-0.28	-0.59	-0.59	-0.65	-0.65	-0.66	-0.66	-0.45	-0.45	-0.35	-0.35	-0.34	-0.34
S356	-1.42	0.50	-1.21	-0.23	-0.57	-2.45	-1.47	-1.81	-1.12	-0.13	0.04	0.28	0.43	-0.62	-0.44	-0.04	0.15	-6.57	-3.26	-6.08	-2.95
S357	1.95	1.75	0.51	1.97	1.54	2.40	3.86	3.43	4.26	3.83	3.83	3.20	3.20	4.17	4.17	4.11	4.11	1.38	1.43	1.11	1.16
S358	1.73	1.98	2.00	1.76	1.83	2.13	1.89	1.96	2.13	1.73	1.78	1.70	1.74	1.58	1.65	1.92	1.97	2.07	2.07	1.89	1.89
S359	1.03	1.84	0.71	1.79	1.56	0.29	1.37	1.14	1.35	1.62	1.62	1.04	1.04	1.90	1.90	1.92	1.93	1.98	1.98	1.04	1.04
S360	-0.41	0.06	0.86	0.63	0.68	0.77	0.54	0.59	-0.44	0.25	0.45	-0.34	-0.19	0.55	0.76	0.59	0.81	0.29	0.77	0.07	0.59
S363	-1.36	-0.77	-0.57	-0.53	-0.54	-0.56	-0.52	-0.53	-0.55	-0.98	-0.73	-1.68	-1.46	-0.67	-0.42	-0.56	-0.31	-1.73	-0.30	-1.93	-0.46
S364	-0.40	0.78	0.07	1.05	0.69	-1.03	-0.05	-0.41	-0.91	0.32	0.59	0.57	0.85	-0.13	0.15	0.50	0.78	-5.56	-0.96	-5.47	-0.89
S365	0.76	0.70	-0.40	1.14	0.70	-0.06	1.49	1.04	1.21	1.06	1.07	2.69	2.70	0.02	0.03	0.47	0.49	-0.60	0.25	-1.92	-0.82
S368	0.58	0.13	0.24	0.91	0.76	0.24	0.91	0.76	1.03	0.97	0.97	0.75	0.75	1.04	1.04	1.12	1.12	0.53	0.53	0.30	0.30
S371	-1.42	-1.33	-1.03	-0.60	-0.70	-1.25	-0.82	-0.92	-0.80	-0.11	0.13	-0.21	0.04	-0.08	0.15	-0.03	0.20	-1.24	-1.02	-1.38	-1.15
S372	-0.51	-0.49	-0.43	-0.44	-0.44	-0.35	-0.36	-0.36	-0.67	-0.56	-0.34	-0.50	-0.34	-0.49	-0.24	-0.63	-0.38	-1.17	0.04	-1.88	-0.52
S373	0.59	0.30	0.81	1.35	1.21	0.25	0.79	0.65	0.81	1.11	1.15	1.10	1.13	1.00	1.04	1.23	1.27	-0.29	-0.28	0.47	0.47
S374	-0.55	-0.06	0.46	-0.08	0.13	0.46	-0.08	0.13	-0.34	-0.81	-0.56	-0.97	-0.74	-0.75	-0.50	-0.70	-0.44	-0.97	0.06	-1.78	-0.58
S382	2.14	2.51	2.80	2.37	2.49	3.04	2.61	2.73	3.01	2.64	2.64	2.07	2.08	2.96	2.96	2.89	2.89	1.98	1.99	1.81	1.81
S383	-0.16	2.59	3.26	2.09	2.56	2.16	0.99	1.46	0.42	1.36	1.64	1.62	1.90	1.02	1.30	1.44	1.72	-4.87	-1.89	-2.11	0.25
S384	-0.06	-0.09	-0.76	-0.04	-0.23	0.37	1.09	0.90	-0.30	-0.11	-0.09	-0.47	-0.46	-0.14	-0.11	0.30	0.33	-2.08	-0.30	-2.49	-0.62

ID	exp	ACD/Labs							Simulations Plus	ChemAxon								CompuDrug			
		SF	Clas_ Clas	Clas_ GALAS	Clas_ Cons	GALAS_ Clas	GALAS_ GALAS	GALAS_ Cons		Cons_0	Cons_ 0.15	vg_0	vg_ 0.15	klop_0	klop_ 0.15	phys_0	phys_ 0.15	Def_0	Def_ 0.15	Cons_0	Cons_ 0.15
S385	-2.24	-1.43	-1.37	-1.13	-1.19	-1.39	-1.15	-1.21	-1.36	-1.19	-1.19	-0.40	-0.40	-1.85	-1.85	-1.32	-1.32	-1.26	-1.26	-0.93	-0.93
S386	0.97	1.40	0.87	1.56	1.45	0.87	1.56	1.45	1.60	1.53	1.53	1.59	1.59	1.26	1.26	1.75	1.75	1.07	1.07	-0.05	-0.05
S388	-2.23	-2.61	-1.44	-0.29	-0.71	-1.36	-0.21	-0.63	0.35	-1.42	-1.16	-1.75	-1.50	-1.46	-1.19	-1.04	-0.77	-3.36	-1.27	-2.72	-0.77

Tabel L4. Eksperimentaalsed ja ennustatud jaotusteguri väärtused pH 7.4 juures

ID	exp	ACD/Labs								Simulations Plus	ChemAxon								CompuDrug			
		CS	CE	Clas_ Clas	Clas_ GALAS	Clas_ Cons	GALAS_ Clas	GALAS_ GALAS	GALAS_ Cons		Cons_0	Cons_ 0.15	vg_0	vg_ 0.15	klop_0	klop_ 0.15	phys_0	phys_ 0.15	Def_0	Def_ 0.15	Cons_0	Cons_ 0.15
S001	1.80	0.86	0.82	0.59	0.69	0.66	1.86	1.96	1.93	2.08	1.82	1.82	1.84	1.85	1.80	1.80	1.82	1.82	0.78	0.78	0.25	0.25
S002	-0.50	-0.38	-0.30	-0.11	-0.51	-0.40	-0.11	-0.51	-0.40	-0.49	-0.60	-0.64	-1.08	-1.07	-0.55	-0.51	-0.38	-0.31	-0.98	-0.67	-1.09	-0.77
S005	-1.50	-1.69	-1.68	-1.89	-1.64	-1.69	-2.50	-2.25	-2.30	-1.31	-2.16	-2.05	-2.44	-2.34	-1.95	-1.84	-2.08	-1.96	-2.28	-2.04	-2.24	-2.00
S012	-1.07	-0.06	-0.55	-2.93	-1.99	-2.14	-1.34	-0.40	-0.55	-0.37	0.00	0.00	0.14	0.15	0.06	0.06	-0.22	-0.22	-0.58	-0.58	-0.33	-0.33
S014	1.76	1.31	3.18	1.53	1.12	1.31	1.18	0.77	0.96	1.59	1.04	1.05	0.98	0.99	1.12	1.13	1.03	1.04	1.49	1.49	2.25	2.25
S015	0.62	1.10	0.85	0.76	1.17	1.10	0.76	1.17	1.10	1.35	1.15	1.15	1.60	1.60	0.73	0.73	1.12	1.12	0.99	0.99	1.45	1.45
S016	-1.98	-1.68	-1.89	-2.00	-1.57	-1.68	-2.61	-2.18	-2.29	-1.16	-2.23	-2.12	-2.34	-2.24	-2.15	-2.03	-2.18	-2.06	-3.07	-2.60	-3.30	-2.86
S022	-1.08	-2.38	-1.84	-1.98	-2.52	-2.38	-1.45	-1.99	-1.85	-1.66	-2.36	-1.96	-2.96	-2.59	-1.93	-1.52	-2.15	-1.74	-0.33	-0.32	-0.76	-0.76
S023	2.00	2.68	0.29	0.97	4.00	2.67	0.97	4.00	2.67	2.67	3.03	3.03	2.68	2.68	3.38	3.38	3.03	3.03	2.08	2.08	-0.14	-0.14
S024	-0.04	0.72	0.44	0.27	0.88	0.72	0.27	0.88	0.72	0.59	1.22	1.22	1.61	1.61	0.82	0.82	1.23	1.23	0.39	0.39	1.46	1.46
S027	-2.17	-1.85	-1.76	-1.99	-1.80	-1.85	-1.96	-1.77	-1.82	-1.41	-1.80	-1.76	-1.99	-1.97	-1.73	-1.70	-1.65	-1.58	-2.51	-1.99	-2.07	-1.62
S031	-0.69	-0.60	-1.05	-1.59	0.04	-0.59	-1.65	-0.02	-0.65	0.57	-0.70	-0.67	-0.94	-0.93	-0.72	-0.70	-0.41	-0.36	-1.07	-0.86	-0.81	-0.62
S033	1.71	1.46	1.26	2.06	1.31	1.48	2.04	1.29	1.46	2.08	1.69	1.69	2.00	2.00	1.38	1.38	1.69	1.69	-4.46	-4.23	-5.09	-4.83
S037	1.10	1.83	1.83	1.95	1.80	1.83	1.95	1.80	1.83	1.66	1.50	1.50	1.75	1.75	1.49	1.49	1.27	1.27	1.76	1.76	1.42	1.42
S038	-1.47	-1.00	-1.31	-0.98	-1.00	-1.00	-1.35	-1.37	-1.37	-1.23	-1.48	-1.42	-1.60	-1.56	-1.27	-1.20	-1.57	-1.50	-1.52	-1.40	-1.94	-1.82
S040	-1.58	-1.70	-1.81	-2.05	-1.58	-1.70	-2.37	-1.90	-2.02	-1.34	-2.29	-2.18	-2.53	-2.44	-2.01	-1.90	-2.30	-2.19	-2.49	-1.74	-2.92	-2.14
S041	-2.09	-1.89	-2.45	-2.28	-1.71	-1.84	-2.22	-1.65	-1.78	-1.82	-1.68	-1.64	-1.76	-1.73	-1.65	-1.61	-1.62	-1.53	-1.42	-1.26	-1.63	-1.45
S042	0.50	0.76	0.43	0.59	0.84	0.77	0.63	0.88	0.81	0.65	0.31	0.35	-0.05	-0.03	0.59	0.63	0.43	0.50	0.08	0.28	-0.24	0.00
S043	2.24	2.53	4.13	4.94	1.60	2.53	4.94	1.60	2.53	2.76	2.71	2.71	2.52	2.52	2.89	2.89	2.72	2.72	0.93	0.93	1.92	1.92
S045	-0.27	0.12	-0.20	0.05	0.16	0.12	0.09	0.20	0.16	0.09	-0.03	0.01	-0.42	-0.40	0.35	0.39	0.01	0.08	-0.82	-0.52	-0.61	-0.34
S048	2.73	3.02	3.20	3.14	2.98	3.02	3.14	2.98	3.02	2.52	2.73	2.73	2.80	2.80	2.75	2.75	2.65	2.65	3.22	3.22	1.73	1.73
S049	-0.71	0.28	-0.63	-0.13	0.42	0.28	-0.13	0.42	0.28	-0.15	-0.55	-0.55	-0.79	-0.79	-0.70	-0.70	-0.15	-0.15	-0.08	-0.08	-0.18	-0.18
S064	0.86	1.02	1.10	1.02	0.79	0.86	1.01	0.78	0.85	1.03	0.86	0.86	0.55	0.55	0.99	0.99	1.04	1.04	1.31	1.31	0.94	0.94
S069	0.99	1.16	1.03	1.46	1.03	1.16	1.64	1.21	1.34	1.24	1.52	1.54	1.43	1.44	1.55	1.57	1.59	1.61	1.74	1.76	1.74	1.76
S071	-1.52	-3.13	-1.64	-3.47	-2.99	-3.06	-3.61	-3.13	-3.20	-0.39	-3.45	-3.04	-5.37	-4.97	-2.75	-2.34	-2.21	-1.79	-1.50	-1.50	-1.34	-1.34

ID	exp	ACD/Labs								Simulations Plus	ChemAxon								CompuDrug			
		CS	CE	Clas_ Clas	Clas_ GALAS	Clas_ Cons	GALAS_ Clas	GALAS_ GALAS	GALAS_ Cons		Cons_0	Cons_ 0.15	vg_0	vg_ 0.15	klop_0	klop_ 0.15	phys_0	phys_ 0.15	Def_0	Def_ 0.15	Cons_0	Cons_ 0.15
S074	0.83	0.69	1.39	1.41	0.32	0.69	1.17	0.08	0.45	1.44	1.56	1.56	1.19	1.19	1.44	1.44	2.05	2.05	-0.22	0.24	-0.07	0.37
S079	0.85	1.27	1.35	0.39	1.59	1.27	0.58	1.78	1.46	1.95	1.41	1.44	1.19	1.20	1.86	1.90	1.19	1.23	-0.47	-0.39	0.80	0.85
S082	1.22	1.04	1.60	0.65	1.29	1.03	0.79	1.43	1.17	-0.17	1.66	1.67	2.13	2.14	1.21	1.22	1.64	1.65	-0.57	-0.55	-0.92	-0.90
S087	1.24	1.85	1.39	1.39	2.06	1.85	1.39	2.06	1.85	1.89	1.78	1.78	1.52	1.52	1.93	1.93	1.91	1.91	1.49	1.49	1.76	1.76
S092	0.31	1.08	0.99	0.94	1.11	1.08	0.94	1.11	1.08	0.97	1.27	1.27	1.31	1.31	1.35	1.35	1.16	1.16	1.11	1.11	0.71	0.71
S094	0.91	1.58	1.27	1.43	1.60	1.56	1.44	1.61	1.57	2.12	1.37	1.44	1.07	1.10	1.71	1.78	1.37	1.49	1.80	1.96	0.90	1.14
S103	1.66	2.06	3.36	2.26	2.01	2.06	3.07	2.82	2.87	2.67	1.89	1.89	1.83	1.83	1.92	1.92	1.90	1.90	1.63	1.64	1.90	1.91
S104	1.54	1.82	1.71	1.95	1.81	1.85	2.74	2.60	2.64	2.32	1.46	1.48	1.51	1.52	1.10	1.13	1.77	1.81	2.39	2.40	2.06	2.07
S120	-0.90	-1.44	-1.27	-1.03	-1.62	-1.43	-0.48	-1.07	-0.88	-0.57	-2.67	-2.44	-2.00	-1.73	-3.32	-3.14	-2.66	-2.42	-4.35	-2.92	-4.42	-3.01
S131	1.05	1.08	1.75	1.15	1.18	1.17	1.86	1.89	1.88	1.92	1.33	1.34	1.22	1.22	1.47	1.49	1.31	1.33	1.06	1.09	0.17	0.21
S144	1.99	2.25	1.52	2.49	2.16	2.25	2.67	2.34	2.43	1.84	2.55	2.55	2.25	2.26	2.63	2.63	2.76	2.76	2.28	2.28	1.90	1.90
S146	-0.74	-0.01	-0.04	-0.08	0.02	0.00	-0.08	0.02	0.00	-0.07	-0.58	-0.58	-0.17	-0.17	-1.13	-1.13	-0.46	-0.46	-2.78	-2.77	-3.01	-3.01
S147	1.10	1.66	1.76	1.43	1.72	1.66	1.43	1.72	1.66	1.41	1.28	1.28	1.47	1.47	1.02	1.02	1.34	1.34	1.45	1.45	1.48	1.48
S151	1.87	2.15	1.96	2.08	2.16	2.14	2.09	2.17	2.15	2.08	2.63	2.63	2.50	2.50	2.63	2.63	2.75	2.75	1.18	1.18	1.15	1.15
S156	-0.94	-0.63	-0.77	-0.89	-0.52	-0.63	-0.89	-0.52	-0.63	-0.62	-0.69	-0.69	-0.63	-0.63	-0.75	-0.75	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.57	-0.57
S157	-0.63	-0.46	-0.95	-0.42	-0.48	-0.46	-0.50	-0.56	-0.54	-0.41	-0.70	-0.60	-1.09	-1.00	-0.46	-0.35	-0.56	-0.45	-0.55	-0.47	-0.63	-0.55
S162	-0.57	0.06	-0.16	-0.26	0.19	0.05	-0.45	0.00	-0.14	0.00	0.39	0.47	0.17	0.23	0.69	0.77	0.32	0.41	-0.25	0.02	-0.91	-0.61
S164	0.57	0.85	0.83	0.42	0.98	0.85	0.83	1.39	1.26	1.47	1.26	1.57	0.57	0.75	1.59	1.92	1.83	2.18	-0.83	0.08	-1.82	-0.92
S165	-1.09	-0.98	-0.51	-0.71	-1.03	-0.95	-0.71	-1.03	-0.95	-1.38	-1.10	-1.10	-0.27	-0.27	-1.63	-1.63	-1.38	-1.38	-0.92	-0.92	-0.54	-0.54
S166	0.96	1.68	1.24	-0.19	2.33	1.68	-0.20	2.33	1.68	1.98	1.91	1.91	1.50	1.50	2.11	2.11	2.13	2.13	1.55	1.55	1.56	1.56
S167	1.13	0.25	-0.06	-0.06	0.43	0.31	1.14	1.63	1.51	1.74	2.22	2.22	2.72	2.72	1.87	1.87	2.07	2.07	1.81	1.81	1.45	1.45
S168	-0.80	-2.08	-0.39	-1.41	-2.22	-2.08	-1.33	-2.14	-2.00	-0.35	-0.47	-0.48	-0.57	-0.56	-0.43	-0.39	-0.52	-0.47	-1.72	-1.71	-1.46	-1.46
S171	0.97	1.80	1.67	1.84	1.80	1.81	1.74	1.70	1.71	1.72	2.33	2.33	2.34	2.34	2.21	2.21	2.43	2.44	1.51	1.51	1.11	1.11
S189	0.73	1.74	1.04	0.96	2.03	1.73	0.96	2.03	1.73	1.71	1.15	1.15	1.09	1.09	1.01	1.01	1.34	1.34	1.29	1.29	1.18	1.18
S192	0.93	1.40	1.28	1.54	1.31	1.38	1.69	1.46	1.53	2.27	2.96	2.96	2.86	2.86	2.96	2.96	3.06	3.06	1.66	1.67	1.44	1.44
S194	-0.28	-4.59	-4.76	-4.24	-5.10	-4.59	-4.83	-5.69	-5.18	-0.42	-2.25	-2.25	-1.52	-1.52	-3.02	-3.02	-2.21	-2.21	-3.96	-2.95	-3.85	-2.85
S197	1.87	1.97	2.17	1.99	1.96	1.97	1.99	1.96	1.97	1.65	1.56	1.56	1.88	1.88	1.23	1.23	1.57	1.57	2.08	2.08	1.58	1.58
S198	0.24	0.55	0.30	0.36	0.63	0.55	0.41	0.68	0.60	0.65	-0.25	-0.25	-0.56	-0.56	-0.17	-0.17	-0.02	-0.01	0.90	0.94	0.43	0.47
S199	-1.17	-0.25	-0.47	-0.31	-0.28	-0.29	-0.27	-0.24	-0.25	-0.13	-0.47	-0.43	-0.76	-0.74	-0.20	-0.16	-0.41	-0.35	-0.82	-0.53	-1.10	-0.78
S200	-0.40	0.05	-0.14	-0.01	0.07	0.05	-0.01	0.07	0.05	-0.33	-0.46	-0.46	-0.57	-0.57	-0.43	-0.43	-0.39	-0.39	-0.40	-0.40	-0.12	-0.12
S201	1.12	1.70	1.14	1.19	1.97	1.71	1.19	1.97	1.71	2.10	2.03	2.03	1.80	1.80	2.18	2.18	2.10	2.11	0.22	0.22	1.73	1.73
S203	3.06	3.35	3.78	3.90	3.21	3.34	3.91	3.22	3.35	3.56	3.95	3.95	3.73	3.73	3.89	3.90	4.22	4.23	2.62	2.62	2.89	2.89
S211	-0.68	1.35	1.04	1.93	0.73	1.13	1.08	-0.12	0.28	0.47	-0.07	0.14	0.27	0.46	-0.39	-0.17	-0.08	0.14	0.15	0.40	-1.08	-0.68
S216	1.87	2.10	2.64	2.03	2.13	2.10	2.03	2.13	2.10	1.53	2.49	2.49	2.19	2.19	2.71	2.71	2.57	2.57	1.95	1.95	2.41	2.41
S218	-0.58	-0.40	-0.37	-0.11	-0.52	-0.40	-0.11	-0.52	-0.40	-0.34	-0.39	-0.39	-0.61	-0.61	-0.33	-0.33	-0.24	-0.24	-0.32	-0.32	-0.35	-0.35

ID	exp	ACD/Labs								Simulations Plus	ChemAxon								CompuDrug			
		CS	CE	Clas_ Clas	Clas_ GALAS	Clas_ Cons	GALAS_ Clas	GALAS_ GALAS	GALAS_ Cons		Cons_0	Cons_ 0.15	vg_0	vg_ 0.15	klop_0	klop_ 0.15	phys_0	phys_ 0.15	Def_0	Def_ 0.15	Cons_0	Cons_ 0.15
S226	-1.09	-0.26	-0.70	-2.21	-1.50	-1.87	-0.98	-0.27	-0.64	0.19	-3.38	-3.24	-2.80	-2.66	-4.06	-3.92	-3.28	-3.14	-0.36	-0.36	0.63	0.63
S229	-0.78	-0.05	-0.69	0.98	-0.21	-0.05	1.13	-0.06	0.10	-0.23	0.72	0.72	0.81	0.81	0.56	0.56	0.78	0.78	-2.09	-1.93	-1.81	-1.67
S241	0.87	1.87	1.66	1.44	2.00	1.87	1.44	2.00	1.87	1.54	1.82	1.82	1.66	1.66	1.63	1.63	2.17	2.17	1.68	1.68	1.93	1.93
S242	2.17	1.98		1.62	2.13	1.98	1.52	2.03	1.88	1.96	2.43	2.44	2.22	2.22	2.77	2.79	2.29	2.31	2.04	2.07	1.69	1.72
S244	-0.06	0.19	0.04	0.18	0.18	0.18	0.23	0.23	0.23	-0.07	-0.06	-0.02	-0.27	-0.25	0.18	0.21	-0.06	0.01	-0.51	-0.25	-0.99	-0.68
S246	1.91	1.95	2.71	2.31	1.83	1.96	2.65	2.17	2.30	1.93	1.48	1.48	1.46	1.46	1.57	1.58	1.41	1.41	2.18	2.19	1.28	1.29
S248	-2.10	-4.25	-2.45	-4.43	-4.19	-4.25	-4.59	-4.35	-4.41	-1.31	-4.89	-4.54	-6.67	-6.34	-4.15	-3.76	-3.89	-3.48	-1.57	-1.57	-2.97	-2.97
S254	-0.20	0.54	-0.15	0.32	0.63	0.54	0.32	0.63	0.54	0.39	0.23	0.23	0.13	0.13	0.05	0.05	0.52	0.52	0.29	0.29	0.45	0.45
S257	2.34	2.77	2.21	3.34	2.40	2.70	3.34	2.40	2.70	2.60	2.58	2.59	2.76	2.76	2.38	2.38	2.62	2.62	1.89	1.89	1.65	1.65
S258	0.05	0.81	0.24	0.83	0.80	0.81	1.00	0.97	0.98	0.70	0.91	0.92	0.90	0.91	0.91	0.92	0.92	0.95	0.93	0.96	1.05	1.08
S259	1.13	1.63	1.54	1.48	1.67	1.63	1.48	1.67	1.63	1.39	1.67	1.67	1.76	1.76	1.70	1.70	1.54	1.54	1.50	1.50	1.28	1.28
S260	1.86	3.10	1.90	2.62	3.38	3.09	2.63	3.39	3.10	3.95	4.35	4.35	4.11	4.11	4.75	4.75	4.18	4.18	2.55	2.55	2.78	2.78
S265	0.40	0.81	0.54	0.49	0.96	0.81	0.52	0.99	0.84	1.11	2.17	2.17	2.44	2.44	1.97	1.97	2.10	2.10	0.47	0.48	1.09	1.10
S266	-0.47	-0.32	-0.50	-0.21	-0.38	-0.32	-0.09	-0.26	-0.20	0.00	-0.53	-0.50	-0.65	-0.64	-0.39	-0.35	-0.53	-0.46	-0.90	-0.60	-1.51	-1.13
S270	1.73	2.72	2.61	2.53	2.86	2.72	2.53	2.86	2.72	2.93	3.44	2.90	2.61	2.61	3.24	3.24	2.84	2.84	2.02	2.02	2.07	2.07
S272	1.12	1.66	1.64	1.49	1.70	1.66	1.49	1.70	1.66	1.27	1.27	1.27	1.55	1.55	0.96	0.96	1.31	1.31	1.76	1.76	1.48	1.48
S276	0.07	-0.56	0.01	-0.06	-0.82	-0.57	-0.12	-0.88	-0.63	0.40	-0.96	-0.84	-1.13	-1.07	-0.97	-0.82	-0.71	-0.54	-0.28	0.07	-1.27	-0.78
S278	-1.24	-0.65	-0.56	-0.80	-0.60	-0.65	-0.74	-0.54	-0.59	-0.73	-0.70	-0.69	-0.83	-0.82	-0.67	-0.67	-0.59	-0.58	-0.77	-0.69	-0.77	-0.70
S279	-0.06	0.29	0.42	0.52	0.23	0.29	0.91	0.62	0.68	0.60	0.31	0.32	0.50	0.51	0.32	0.32	0.12	0.12	0.61	0.63	0.32	0.34
S284	1.32	2.39	1.38	2.30	2.44	2.39	2.30	2.44	2.39	2.55	2.15	2.15	1.87	1.87	2.17	2.17	2.42	2.42	2.35	2.35	2.52	2.52
S285	0.94	1.47	1.66	1.55	1.45	1.48	1.91	1.81	1.84	1.46	1.03	1.04	1.06	1.06	1.10	1.11	0.94	0.95	1.71	1.72	0.91	0.92
S287	0.89	1.15	0.79	0.99	1.21	1.15	1.04	1.26	1.20	0.95	0.36	0.39	0.25	0.26	0.54	0.58	0.31	0.38	0.23	0.43	-0.48	-0.22
S288	1.53	1.71	1.68	1.75	1.69	1.71	1.75	1.69	1.71	1.74	1.77	1.77	1.31	1.31	1.84	1.84	2.16	2.16	1.07	1.07	1.22	1.22
S290	-0.80	-0.27	-0.71	-0.37	-0.23	-0.27	-0.37	-0.23	-0.27	-0.70	-1.23	-1.23	-1.53	-1.53	-1.20	-1.20	-0.95	-0.95	-0.61	-0.61	-0.82	-0.82
S291	-1.42	0.37	0.29	0.11	0.60	0.38	0.23	0.72	0.50	0.18	0.08	0.08	0.01	0.01	-0.21	-0.21	0.43	0.43	-0.21	-0.20	-1.28	-1.26
S292	-1.78	-0.69	-0.90	-1.17	-0.46	-0.69	-1.40	-0.69	-0.92	-0.33	-0.96	-0.96	-1.06	-1.06	-1.32	-1.32	-0.51	-0.51	-4.17	-2.91	-4.03	-2.75
S298	-0.97	-0.63	-1.07	0.23	-0.78	-0.63	0.38	-0.63	-0.48	0.09	0.45	0.45	0.34	0.34	0.43	0.44	0.57	0.57	-1.28	-1.22	-1.31	-1.25
S302	0.45	1.09	0.85	0.93	1.14	1.08	1.03	1.24	1.18	0.98	1.00	1.00	0.99	1.00	0.91	0.91	1.08	1.09	1.48	1.48	0.99	0.99
S305	0.65	1.16	1.30	1.36	1.04	1.16	1.36	1.04	1.16	0.95	1.11	1.11	1.00	1.00	1.16	1.16	1.16	1.16	1.22	1.22	0.93	0.93
S306	-1.75	-0.77	-1.14	-1.09	-0.68	-0.78	-1.86	-1.45	-1.55	-1.28	-1.52	-1.38	-1.70	-1.57	-1.34	-1.20	-1.51	-1.37	-2.13	-1.44	-2.69	-1.96
S310	-0.89	-1.63	-1.68	-1.60	-1.51	-1.54	-1.81	-1.72	-1.75	-0.97	-2.12	-2.06	-2.04	-2.02	-2.41	-2.34	-1.87	-1.76	-3.13	-2.11	-3.15	-2.13
S312	-2.01	-2.66	-3.14	-2.65	-2.66	-2.66	-2.73	-2.74	-2.74	-1.56	-3.10	-2.93	-3.14	-3.00	-3.07	-2.89	-3.05	-2.88	-5.18	-5.11	-4.78	-4.72
S322	-0.99	-0.56	-0.54	-0.31	-0.62	-0.55	-0.82	-1.13	-1.06	-0.25	0.00	0.10	0.13	0.22	-0.23	-0.12	0.12	0.22	0.79	0.79	0.84	0.84
S329	-0.41	0.22	-0.10	0.03	0.48	0.22	-0.99	-0.54	-0.80	-0.73	0.25	0.42	0.00	0.15	0.24	0.43	0.52	0.70	-0.82	-0.75	-1.28	-1.20
S333	-1.17	-0.99	-1.07	-1.39	-0.77	-0.99	-1.38	-0.76	-0.98	-0.71	-0.70	-0.70	-1.00	-1.00	-0.71	-0.71	-0.39	-0.39	-0.97	-0.92	-0.89	-0.84

ID	exp	ACD/Labs								Simulations Plus	ChemAxon								CompuDrug			
		CS	CE	Clas_ Clas	Clas_ GALAS	Clas_ Cons	GALAS_ Clas	GALAS_ GALAS	GALAS_ Cons		Cons_0	Cons_ 0.15	vg_0	vg_ 0.15	klop_0	klop_ 0.15	phys_0	phys_ 0.15	Def_0	Def_ 0.15	Cons_0	Cons_ 0.15
S334	0.05	0.81	0.51	1.16	0.52	0.71	0.83	0.19	0.38	0.25	1.25	1.38	1.08	1.17	1.05	1.14	1.69	1.87	-4.08	-0.18	-4.15	-0.24
S340	-1.18	-1.12	-2.85	-2.32	-0.84	-1.18	-1.27	0.21	-0.13	1.09	0.99	0.99	0.52	0.52	0.75	0.75	1.70	1.70	1.92	1.92	1.29	1.29
S342	-1.81	-3.55	-2.23	-4.26	-3.38	-3.55	-4.45	-3.57	-3.74	-0.84	-3.79	-3.41	-5.63	-5.25	-3.16	-2.74	-2.63	-2.22	-2.05	-2.05	-2.37	-2.37
S346	-0.30	0.11	-0.05	-0.20	0.22	0.10	-0.19	0.23	0.11	-0.14	-0.89	-0.89	-1.16	-1.15	-1.04	-1.03	-0.48	-0.48	-0.49	-0.49	-0.39	-0.39
S354	-0.42	-0.35	-0.60	-1.19	-0.10	-0.34	-1.64	-0.55	-0.79	-0.23	-0.97	-0.93	-1.17	-1.15	-0.64	-0.59	-1.08	-1.00	-1.32	-0.75	-1.90	-1.24
S355	-0.66	-0.38	-0.29	-0.27	-0.42	-0.38	-0.27	-0.42	-0.38	-0.28	-0.58	-0.58	-0.64	-0.64	-0.65	-0.65	-0.44	-0.44	-0.35	-0.35	-0.34	-0.34
S356	0.13	0.94	2.04	0.35	1.33	0.99	-2.27	-1.29	-1.63	0.74	1.68	1.68	2.16	2.17	1.16	1.16	1.71	1.71	-1.88	-1.61	-1.39	-1.17
S357	2.50	3.06	3.27	2.03	3.49	3.06	2.40	3.86	3.43	4.27	3.83	3.83	3.20	3.20	4.17	4.17	4.11	4.11	3.31	3.31	3.04	3.04
S358	0.05	0.28	0.47	0.46	0.22	0.29	0.14	-0.10	-0.03	0.97	1.36	1.50	1.19	1.33	1.31	1.45	1.56	1.71	2.05	2.05	1.88	1.88
S359	-0.86	-0.68	-0.39	-1.52	-0.44	-0.67	-1.95	-0.87	-1.10	-0.56	-0.47	-0.40	-1.12	-1.06	-0.18	-0.10	-0.11	-0.03	-0.35	-0.19	-1.29	-1.11
S360	1.44	2.53	1.91	2.71	2.48	2.53	2.28	2.05	2.10	1.71	2.17	2.18	1.76	1.76	2.40	2.41	2.36	2.36	2.65	2.65	2.44	2.44
S363	0.09	0.52	0.29	0.49	0.53	0.52	0.68	0.72	0.71	0.82	0.62	0.63	0.17	0.17	0.85	0.86	0.85	0.86	0.66	0.71	0.46	0.51
S364	-0.56	1.10	1.19	0.47	1.45	1.09	-0.78	0.20	-0.16	-0.52	0.58	0.75	0.91	1.06	0.11	0.29	0.72	0.91	-3.17	-0.96	-3.09	-0.89
S365	2.49	2.59	2.58	1.49	3.03	2.59	1.58	3.12	2.68	3.12	2.96	2.96	4.61	4.61	1.91	1.91	2.36	2.36	1.79	1.80	0.46	0.48
S368	0.02	0.34	-0.28	0.13	0.80	0.65	-0.29	0.38	0.23	0.62	0.93	0.93	0.71	0.71	1.00	1.01	1.08	1.08	-2.70	-2.69	-2.93	-2.92
S371	0.32	1.00	0.47	0.67	1.10	1.00	0.63	1.06	0.96	1.02	1.10	1.10	0.86	0.87	1.18	1.19	1.24	1.25	0.84	0.84	0.70	0.70
S372	1.05	0.91	0.85	0.87	0.86	0.86	1.43	1.42	1.42	1.72	1.82	1.82	2.07	2.07	1.81	1.81	1.58	1.59	1.37	1.39	0.66	0.69
S373	0.91	1.54	0.64	1.15	1.69	1.55	1.14	1.68	1.54	1.11	1.38	1.38	1.37	1.37	1.27	1.27	1.49	1.49	0.47	0.47	1.23	1.23
S374	0.42	0.71	0.53	1.23	0.69	0.90	1.31	0.77	0.98	0.80	0.70	0.71	0.80	0.81	0.67	0.69	0.62	0.64	1.41	1.43	0.61	0.63
S382	0.53	0.30	0.33	0.62	0.19	0.31	0.89	0.46	0.58	1.14	0.94	0.96	0.78	0.88	1.23	1.23	1.16	1.16	-0.26	0.19	-0.44	0.04
S383	1.76	2.58	2.62	3.29	2.12	2.59	2.46	1.29	1.76	0.92	1.49	1.71	1.79	2.00	1.13	1.36	1.54	1.78	-2.47	-1.79	0.29	0.57
S384	1.54	1.58	1.72	1.05	1.77	1.58	2.09	2.81	2.62	1.17	1.88	1.88	1.52	1.52	1.84	1.84	2.27	2.27	0.32	0.41	-0.09	0.02
S385	-1.92	-1.12	-1.36	-1.30	-1.06	-1.12	-1.30	-1.06	-1.12	-1.31	-1.19	-1.19	-0.40	-0.40	-1.85	-1.85	-1.32	-1.32	-1.24	-1.24	-0.91	-0.91
S386	1.26	1.45	1.40	0.87	1.56	1.45	0.87	1.56	1.45	1.60	1.53	1.53	1.59	1.59	1.26	1.26	1.75	1.75	1.07	1.07	-0.05	-0.05
S388	-1.15	0.44	-1.47	-0.30	0.85	0.43	0.33	1.48	1.06	0.94	-0.09	-0.07	-0.14	-0.13	-0.21	-0.19	0.10	0.12	-0.97	-0.79	-0.32	-0.19

Tabel L5. Eksperimentaalsed ja ennustatud jaotusteguri väärtused pH 9 juures

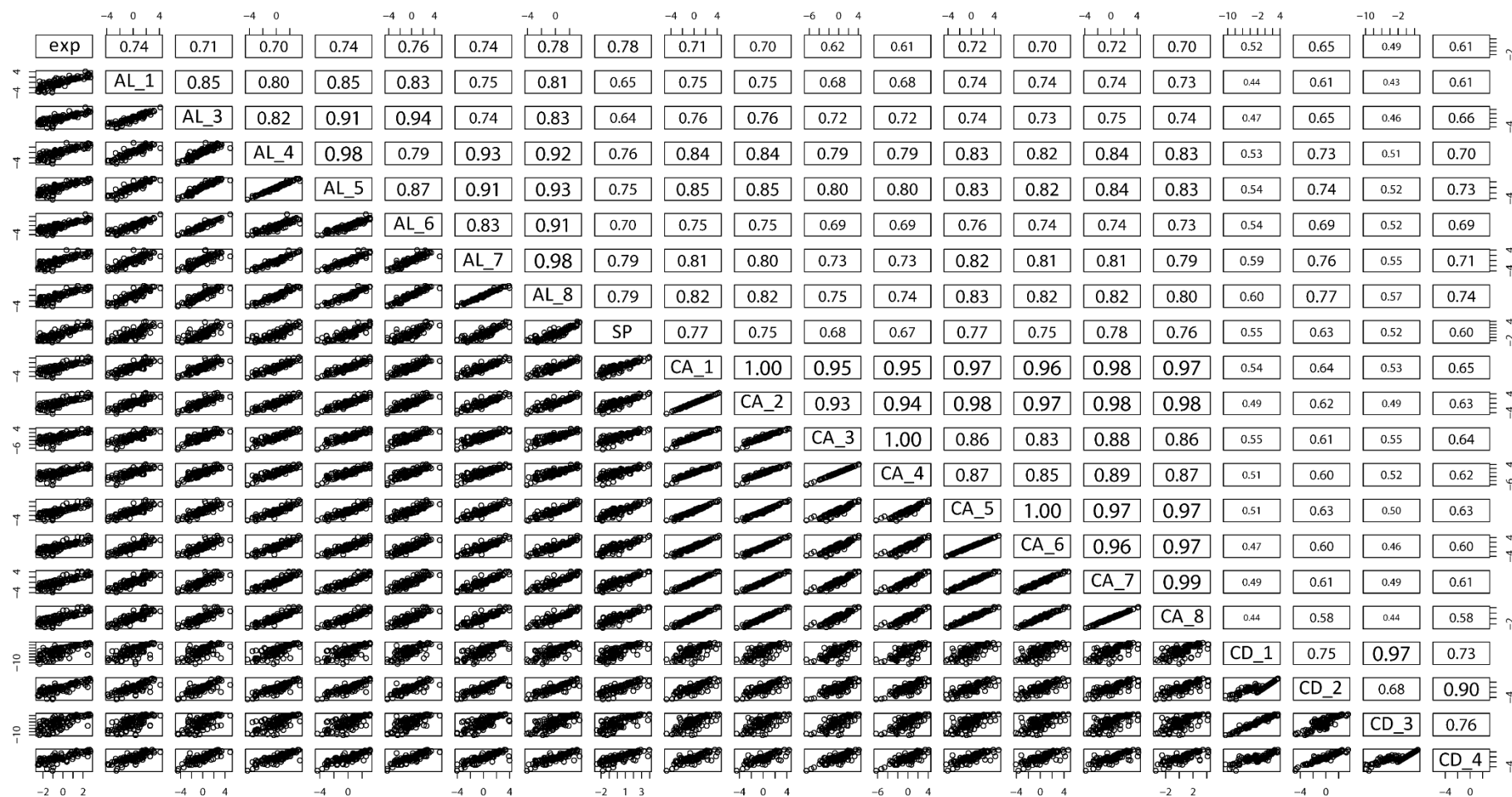
ID	exp	ACD/Labs							Simulations Plus	ChemAxon								CompuDrug			
		SF	Clas_	Clas_	Clas_	GALAS_	GALAS_	GALAS_		Cons_0	Cons_	vg_0	vg_	klop_0	klop_	phys_0	phys_	Def_0	Def_	Cons_0	Cons_
			Clas	GALAS	Cons	Clas	GALAS	Cons		0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	
S001	1.55	0.68	0.52	0.62	0.59	1.83	1.93	1.90	1.97	1.67	1.67	1.69	1.69	1.65	1.65	1.67	1.67	0.63	0.63	0.11	0.11
S002	0.73	1.15	1.33	0.93	1.04	1.33	0.93	1.04	0.92	0.86	0.80	0.41	0.41	0.92	0.93	1.05	1.05	0.59	0.60	0.47	0.48
S005	-1.98	-1.75	-1.96	-1.71	-1.76	-2.89	-2.64	-2.69	-1.39	-2.29	-2.15	-2.61	-2.47	-2.07	-1.93	-2.18	-2.04	-3.23	-2.36	-3.19	-2.32

ID	exp	ACD/Labs							Simulations Plus	ChemAxon								CompuDrug			
		SF	Clas_ Clas	Clas_ GALAS	Clas_ Cons	GALAS_ Clas	GALAS_ GALAS	GALAS_ Cons		Cons_0	Cons_ 0.15	vg_0	vg_ 0.15	klop_0	klop_ 0.15	phys_0	phys_ 0.15	Def_0	Def_ 0.15	Cons_0	Cons_ 0.15
S012	-1.75	-0.67	-4.18	-3.24	-3.39	-1.51	-0.57	-0.72	-0.84	-0.58	-0.56	-0.43	-0.42	-0.52	-0.51	-0.78	-0.76	-1.15	-1.15	-0.90	-0.90
S014	2.72	4.36	2.72	2.31	2.50	2.54	2.13	2.32	2.81	2.35	2.35	2.29	2.29	2.43	2.43	2.32	2.32	1.69	1.69	2.44	2.44
S015	0.48	0.85	0.76	1.17	1.10	0.76	1.17	1.10	1.35	1.15	1.15	1.60	1.60	0.73	0.73	1.12	1.12	0.99	0.99	1.45	1.45
S016	-2.18	-1.91	-2.01	-1.58	-1.69	-2.95	-2.52	-2.63	-1.17	-2.38	-2.23	-2.53	-2.39	-2.29	-2.15	-2.31	-2.16	-3.66	-2.70	-3.97	-2.99
S022	-1.91	-2.25	-2.38	-2.92	-2.78	-2.49	-3.03	-2.89	-2.33	-3.16	-2.93	-3.48	-3.30	-2.81	-2.57	-3.13	-2.86	-1.75	-1.68	-2.18	-2.11
S023	1.20	0.29	0.97	4.00	2.67	0.97	4.00	2.67	2.67	3.03	3.03	2.68	2.68	3.38	3.38	3.03	3.03	2.08	2.08	-0.14	-0.14
S024	-0.05	0.44	0.27	0.88	0.72	0.27	0.88	0.72	0.59	1.22	1.22	1.61	1.61	0.82	0.82	1.23	1.23	0.39	0.39	1.46	1.46
S027	-1.72	-0.31	-0.54	-0.35	-0.40	-0.51	-0.32	-0.37	-0.26	-0.33	-0.32	-0.49	-0.49	-0.26	-0.26	-0.23	-0.22	-0.94	-0.92	-0.50	-0.48
S031	0.46	0.40	-0.14	1.49	0.86	-0.20	1.43	0.80	1.27	0.76	0.76	0.54	0.54	0.73	0.73	1.01	1.01	0.46	0.47	0.72	0.73
S033	1.27	0.68	1.84	1.09	1.26	1.42	0.67	0.84	1.77	1.44	1.45	1.73	1.74	1.15	1.17	1.45	1.46	-6.88	-5.15	-7.51	-5.67
S037	1.51	1.84	1.95	1.80	1.83	1.95	1.80	1.83	1.66	1.50	1.50	1.75	1.75	1.49	1.49	1.27	1.27	1.76	1.76	1.42	1.42
S038	-1.81	-1.58	-1.25	-1.27	-1.27	-2.15	-2.17	-2.17	-1.50	-1.88	-1.74	-2.09	-1.96	-1.65	-1.51	-1.90	-1.76	-2.71	-1.96	-3.13	-2.35
S040	-1.48	-1.83	-2.08	-1.61	-1.73	-2.43	-1.96	-2.08	-1.37	-2.44	-2.30	-2.74	-2.60	-2.16	-2.02	-2.43	-2.29	-2.67	-1.77	-3.10	-2.16
S041	-0.70	-1.00	-0.83	-0.26	-0.39	-0.76	-0.19	-0.32	-0.39	-0.20	-0.20	-0.25	-0.24	-0.17	-0.17	-0.19	-0.19	0.06	0.06	-0.15	-0.14
S042	1.67	1.88	2.04	2.29	2.22	2.07	2.32	2.25	2.12	1.79	1.79	1.45	1.45	2.07	2.07	1.85	1.86	1.64	1.65	1.33	1.34
S043	1.31	4.13	4.94	1.60	2.53	4.94	1.60	2.53	2.75	2.71	2.71	2.52	2.52	2.89	2.89	2.72	2.72	0.93	0.93	1.91	1.91
S045	0.69	1.25	1.50	1.61	1.57	1.53	1.64	1.60	1.48	1.45	1.45	1.08	1.08	1.83	1.83	1.44	1.44	0.75	0.76	0.96	0.96
S048	2.16	3.20	3.14	2.98	3.02	3.14	2.98	3.02	2.52	2.73	2.73	2.80	2.80	2.75	2.75	2.65	2.65	3.22	3.22	1.73	1.73
S049	-0.37	-0.63	-0.13	0.42	0.28	-0.13	0.42	0.28	-0.15	-0.55	-0.55	-0.79	-0.79	-0.70	-0.70	-0.15	-0.15	-0.08	-0.08	-0.18	-0.18
S064	0.48	1.09	1.01	0.78	0.85	0.84	0.61	0.68	1.03	0.49	0.52	0.15	0.17	0.65	0.69	0.67	0.71	1.31	1.31	0.94	0.94
S069	1.82	2.45	2.88	2.45	2.58	3.00	2.57	2.70	2.67	2.99	2.99	2.90	2.90	3.01	3.01	3.04	3.04	3.06	3.06	3.07	3.07
S071	-1.97	-2.78	-4.77	-4.29	-4.36	-4.16	-3.68	-3.75	-0.83	-5.81	-5.18	-7.50	-7.16	-4.85	-4.44	-4.30	-3.87	-1.80	-1.80	-1.64	-1.64
S074	0.52	-0.17	-0.14	-1.23	-0.86	-0.38	-1.47	-1.10	0.12	0.26	0.26	-0.07	-0.07	0.11	0.11	0.75	0.75	1.28	1.30	1.42	1.44
S079	1.80	2.80	1.84	3.04	2.72	2.00	3.20	2.88	3.38	2.91	2.91	2.71	2.71	3.36	3.36	2.67	2.68	0.97	0.97	2.24	2.24
S082	1.82	2.31	1.36	2.00	1.74	1.38	2.02	1.76	1.28	2.43	2.43	2.90	2.90	1.97	1.98	2.41	2.41	1.52	1.52	1.17	1.17
S087	1.14	1.39	1.39	2.06	1.85	1.39	2.06	1.85	1.89	1.78	1.78	1.52	1.52	1.93	1.93	1.91	1.91	1.49	1.49	1.76	1.76
S092	0.66	0.99	0.94	1.11	1.08	0.94	1.11	1.08	0.97	1.27	1.27	1.31	1.31	1.35	1.35	1.16	1.16	1.11	1.11	0.71	0.71
S094	1.70	2.63	2.79	2.96	2.92	2.82	2.99	2.95	3.64	2.84	2.84	2.59	2.59	3.18	3.18	2.75	2.76	3.38	3.39	2.49	2.50
S103	2.49	4.53	3.43	3.18	3.23	3.60	3.35	3.40	3.57	2.67	2.67	2.61	2.61	2.71	2.71	2.68	2.68	2.60	2.60	2.87	2.87
S104	1.89	3.17	3.40	3.26	3.30	3.90	3.76	3.80	3.59	2.96	2.96	3.02	3.02	2.59	2.59	3.25	3.25	3.67	3.67	3.34	3.34
S120	-0.86	-3.10	-0.52	-1.11	-0.92	-0.40	-0.99	-0.80	-0.52	-1.95	-1.73	-1.34	-1.08	-2.55	-2.38	-1.94	-1.70	-3.20	-2.99	-3.28	-3.07
S131	1.42	3.18	2.57	2.60	2.59	2.95	2.98	2.97	3.22	2.56	2.56	2.45	2.45	2.70	2.70	2.52	2.53	2.43	2.43	1.54	1.55
S144	0.49	-0.36	0.60	0.27	0.36	1.40	1.07	1.16	0.27	1.38	1.39	1.06	1.06	1.48	1.50	1.62	1.64	0.70	0.70	0.31	0.32
S146	-1.10	-0.44	-0.27	-0.17	-0.19	-0.45	-0.35	-0.37	-0.49	-0.82	-0.81	-0.42	-0.41	-1.35	-1.33	-0.69	-0.68	-5.94	-5.73	-6.17	-5.95
S147	1.14	1.76	1.43	1.72	1.66	1.43	1.72	1.66	1.41	1.28	1.28	1.47	1.47	1.02	1.02	1.34	1.34	1.45	1.45	1.48	1.48

ID	exp	ACD/Labs							Simulations Plus	ChemAxon								CompuDrug			
		SF	Clas_ Clas	Clas_ GALAS	Clas_ Cons	GALAS_ Clas	GALAS_ GALAS	GALAS_ Cons		Cons_0	Cons_ 0.15	vg_0	vg_ 0.15	klop_0	klop_ 0.15	phys_0	phys_ 0.15	Def_0	Def_ 0.15	Cons_0	Cons_ 0.15
S151	1.33	1.77	1.90	1.98	1.96	2.01	2.09	2.07	1.94	2.32	2.35	2.17	2.19	2.35	2.38	2.45	2.48	-0.36	-0.34	-0.39	-0.37
S156	-0.88	-0.77	-0.89	-0.52	-0.63	-0.89	-0.52	-0.63	-0.63	-0.69	-0.69	-0.63	-0.63	-0.75	-0.75	-0.70	-0.70	-0.70	-0.70	-0.57	-0.57
S157	-1.20	-1.60	-1.07	-1.13	-1.11	-1.38	-1.44	-1.42	-0.57	-0.86	-0.72	-1.30	-1.16	-0.60	-0.46	-0.68	-0.54	-1.79	-1.14	-1.88	-1.22
S162	-1.22	-0.80	-0.90	-0.45	-0.59	-1.23	-0.78	-0.92	-0.30	0.09	0.24	-0.20	-0.07	0.41	0.55	0.08	0.22	-0.96	-0.23	-1.61	-0.83
S164	0.85	1.42	1.01	1.57	1.44	0.86	1.42	1.29	2.37	1.89	2.20	1.20	1.37	2.22	2.55	2.46	2.81	-0.17	-0.08	-1.17	-1.07
S165	-1.09	-0.51	-0.71	-1.03	-0.95	-0.71	-1.03	-0.95	-1.38	-1.10	-1.10	-0.27	-0.27	-1.63	-1.63	-1.38	-1.38	-0.92	-0.92	-0.54	-0.54
S166	1.02	1.24	-0.19	2.33	1.68	-0.19	2.33	1.68	1.98	1.93	1.93	1.51	1.51	2.12	2.12	2.14	2.14	1.55	1.55	1.56	1.56
S167	1.85	0.84	0.84	1.33	1.21	1.80	2.29	2.17	1.99	2.35	2.35	2.85	2.85	2.01	2.01	2.20	2.20	1.84	1.84	1.48	1.48
S168	-1.91	-1.55	-2.56	-3.37	-3.23	-2.03	-2.84	-2.70	-0.94	-1.71	-1.61	-1.83	-1.76	-1.61	-1.51	-1.66	-1.55	-3.29	-3.18	-3.03	-2.93
S171	1.79	2.17	2.34	2.30	2.31	2.33	2.29	2.30	2.26	2.82	2.82	2.83	2.83	2.70	2.70	2.92	2.92	2.21	2.21	1.81	1.81
S189	1.05	1.04	0.96	2.03	1.73	0.96	2.03	1.73	1.71	1.15	1.15	1.09	1.09	1.01	1.01	1.34	1.34	1.29	1.29	1.18	1.18
S192	1.42	1.76	2.02	1.79	1.86	2.03	1.80	1.87	2.58	3.18	3.18	3.08	3.08	3.18	3.18	3.29	3.29	1.94	1.94	1.72	1.72
S194	-0.63	-4.77	-4.24	-5.10	-4.59	-4.84	-5.70	-5.19	-0.42	-2.25	-2.25	-1.52	-1.52	-3.02	-3.02	-2.21	-2.21	-3.97	-2.95	-3.85	-2.85
S197	1.55	2.17	1.99	1.96	1.97	1.99	1.96	1.97	1.65	1.56	1.56	1.88	1.88	1.23	1.23	1.57	1.57	2.08	2.08	1.58	1.58
S198	1.75	1.70	1.76	2.03	1.95	1.79	2.06	1.98	1.99	1.07	1.07	0.77	0.77	1.15	1.15	1.30	1.30	2.30	2.30	1.82	1.83
S199	0.89	0.98	1.14	1.17	1.16	1.17	1.20	1.19	1.25	1.01	1.01	0.74	0.74	1.27	1.27	1.01	1.02	0.75	0.76	0.46	0.47
S200	-0.38	-0.14	-0.01	0.07	0.05	-0.01	0.07	0.05	-0.33	-0.46	-0.46	-0.57	-0.57	-0.43	-0.43	-0.39	-0.39	-0.40	-0.40	-0.12	-0.12
S201	1.17	1.14	1.19	1.97	1.71	1.19	1.97	1.71	2.10	2.03	2.03	1.80	1.80	2.18	2.18	2.11	2.11	0.22	0.22	1.73	1.73
S203	2.64	3.80	3.93	3.24	3.37	3.93	3.24	3.37	3.56	3.97	3.97	3.75	3.75	3.92	3.92	4.25	4.25	2.63	2.63	2.90	2.90
S211	0.54	1.77	2.66	1.46	1.86	2.38	1.18	1.58	1.83	1.00	1.02	1.43	1.45	0.65	0.67	0.92	0.95	1.72	1.73	0.50	0.52
S216	1.49	2.64	2.03	2.13	2.10	2.03	2.13	2.10	1.51	2.49	2.49	2.19	2.19	2.71	2.71	2.57	2.57	1.95	1.95	2.41	2.41
S218	-0.62	-0.37	-0.11	-0.52	-0.40	-0.11	-0.52	-0.40	-0.34	-0.39	-0.39	-0.61	-0.61	-0.33	-0.33	-0.23	-0.23	-0.32	-0.32	-0.35	-0.35
S226	-2.20	-1.83	-3.71	-3.00	-3.37	-0.98	-0.27	-0.64	0.19	-3.38	-3.24	-2.80	-2.66	-4.06	-3.92	-3.28	-3.14	-0.36	-0.36	0.63	0.63
S229	-0.70	-0.49	1.17	-0.02	0.14	1.18	-0.01	0.15	0.17	0.77	0.77	0.86	0.86	0.62	0.62	0.83	0.83	-0.67	-0.66	-0.39	-0.38
S241	0.80	1.66	1.44	2.00	1.87	1.44	2.00	1.87	1.54	1.82	1.82	1.66	1.66	1.63	1.63	2.17	2.17	1.68	1.68	1.93	1.93
S242	3.24	3.60	3.09	3.60	3.45	2.98	3.49	3.34	3.36	3.87	3.87	3.67	3.67	4.22	4.22	3.73	3.73	3.48	3.48	3.12	3.12
S244	1.32	1.49	1.63	1.63	1.63	1.67	1.67	1.67	1.30	1.42	1.42	1.23	1.23	1.65	1.65	1.37	1.37	1.05	1.06	0.58	0.59
S246	3.04	4.09	3.68	3.20	3.33	3.87	3.38	3.52	3.18	2.76	2.76	2.75	2.75	2.85	2.85	2.69	2.69	3.40	3.40	2.49	2.49
S248	-2.15	-3.52	-5.49	-5.25	-5.31	-5.27	-5.03	-5.09	-1.55	-7.14	-6.67	-8.66	-8.42	-6.23	-5.90	-5.99	-5.63	-2.68	-2.67	-4.09	-4.07
S254	-0.25	-0.15	0.32	0.63	0.54	0.32	0.63	0.54	0.39	0.23	0.23	0.13	0.13	0.05	0.05	0.52	0.52	0.29	0.29	0.45	0.45
S257	2.80	2.21	3.34	2.40	2.70	3.34	2.40	2.70	2.60	2.69	2.69	2.86	2.86	2.48	2.48	2.72	2.72	1.97	1.97	1.73	1.73
S258	1.29	1.67	2.26	2.23	2.24	2.38	2.35	2.36	2.13	2.37	2.37	2.38	2.38	2.37	2.37	2.38	2.38	2.27	2.27	2.39	2.39
S259	1.03	1.48	1.42	1.61	1.57	1.44	1.63	1.59	1.33	1.63	1.63	1.72	1.72	1.67	1.67	1.50	1.50	1.42	1.42	1.20	1.20
S260	1.69	1.68	2.40	3.16	2.87	2.49	3.25	2.96	3.71	4.10	4.10	3.86	3.86	4.50	4.50	3.93	3.93	2.44	2.44	2.67	2.67
S265	0.99	1.22	1.17	1.64	1.49	1.18	1.65	1.50	1.85	2.23	2.23	2.50	2.50	2.03	2.03	2.16	2.16	1.46	1.46	2.08	2.08

ID	exp	ACD/Labs							Simulations Plus	ChemAxon								CompuDrug			
		SF	Clas_ Clas	Clas_ GALAS	Clas_ Cons	GALAS_ Clas	GALAS_ GALAS	GALAS_ Cons		Cons_0	Cons_ 0.15	vg_0	vg_ 0.15	klop_0	klop_ 0.15	phys_0	phys_ 0.15	Def_0	Def_ 0.15	Cons_0	Cons_ 0.15
S266	0.87	0.96	1.25	1.08	1.14	1.35	1.18	1.24	1.40	0.94	0.94	0.85	0.85	1.08	1.09	0.90	0.90	0.67	0.68	0.06	0.07
S270	2.66	3.63	3.55	3.88	3.74	3.55	3.88	3.74	3.75	4.10	3.99	3.71	3.71	4.34	4.34	3.93	3.93	2.99	2.99	3.03	3.03
S272	1.30	1.63	1.49	1.70	1.66	1.49	1.70	1.66	1.27	1.27	1.27	1.55	1.55	0.96	0.96	1.31	1.31	1.76	1.76	1.48	1.48
S276	1.29	1.37	1.29	0.53	0.78	1.19	0.43	0.68	1.89	0.42	0.42	0.36	0.36	0.36	0.37	0.55	0.56	1.31	1.32	0.32	0.34
S278	0.01	0.84	0.61	0.81	0.76	0.65	0.85	0.80	0.63	0.63	0.63	0.50	0.50	0.65	0.65	0.73	0.73	0.63	0.63	0.62	0.63
S279	1.17	1.81	1.91	1.62	1.68	2.13	1.84	1.90	1.81	1.60	1.60	1.79	1.79	1.60	1.60	1.40	1.40	1.83	1.83	1.53	1.53
S284	1.07	1.38	2.30	2.44	2.39	2.30	2.44	2.39	2.55	2.15	2.15	1.87	1.87	2.17	2.17	2.42	2.42	2.35	2.35	2.52	2.52
S285	1.98	3.04	2.92	2.82	2.85	3.12	3.02	3.05	2.72	2.32	2.32	2.35	2.35	2.39	2.39	2.22	2.22	2.92	2.92	2.12	2.12
S287	1.93	2.24	2.44	2.66	2.60	2.48	2.70	2.64	2.29	1.83	1.83	1.75	1.75	2.01	2.01	1.74	1.74	1.80	1.81	1.09	1.10
S288	1.76	1.68	1.75	1.69	1.71	1.75	1.69	1.71	1.74	1.77	1.77	1.31	1.31	1.85	1.85	2.17	2.17	1.07	1.07	1.22	1.22
S290	-0.86	-0.71	-0.37	-0.23	-0.27	-0.37	-0.23	-0.27	-0.70	-1.23	-1.23	-1.53	-1.53	-1.20	-1.20	-0.95	-0.95	-0.61	-0.61	-0.82	-0.82
S291	-1.99	-0.81	-0.99	-0.50	-0.72	-0.47	0.02	-0.20	-0.50	-0.80	-0.78	-0.78	-0.75	-1.12	-1.11	-0.46	-0.45	-1.49	-1.17	-2.56	-2.13
S292	-2.05	-1.03	-1.30	-0.59	-0.82	-1.68	-0.97	-1.20	-0.35	-1.10	-1.09	-1.19	-1.19	-1.45	-1.45	-0.64	-0.64	-3.42	-3.10	-3.28	-2.94
S298	-0.34	-0.16	1.14	0.13	0.28	1.17	0.16	0.31	0.63	0.96	0.96	0.86	0.86	0.95	0.95	1.08	1.08	0.00	0.00	-0.03	-0.03
S302	1.50	1.91	2.00	2.21	2.15	2.03	2.24	2.18	2.18	2.20	2.20	2.20	2.20	2.11	2.11	2.28	2.28	2.66	2.66	2.16	2.16
S305	-0.32	0.57	0.62	0.30	0.42	0.63	0.31	0.43	0.90	0.33	0.34	0.22	0.22	0.40	0.40	0.40	0.41	0.44	0.44	0.16	0.16
S306	-2.00	-1.14	-1.09	-0.68	-0.78	-2.03	-1.62	-1.72	-1.33	-1.55	-1.41	-1.75	-1.61	-1.37	-1.23	-1.53	-1.39	-2.35	-1.47	-2.91	-1.99
S310	-1.71	-0.92	-0.73	-0.64	-0.67	-1.02	-0.93	-0.96	-0.23	-0.70	-0.66	-0.60	-0.59	-0.98	-0.93	-0.48	-0.41	-1.56	-1.47	-1.58	-1.48
S312	-2.23	-4.51	-4.02	-4.03	-4.03	-4.28	-4.29	-4.29	-1.58	-3.58	-3.30	-3.80	-3.53	-3.45	-3.17	-3.49	-3.21	-9.53	-8.07	-9.13	-7.74
S322	-2.19	-1.28	-1.05	-1.36	-1.29	-2.04	-2.35	-2.28	-0.61	-0.15	-0.01	-0.09	0.05	-0.33	-0.19	-0.02	0.12	-0.11	-0.11	-0.05	-0.05
S329	-1.46	-0.15	-0.08	0.37	0.11	-1.63	-1.18	-1.44	-0.81	-0.21	0.07	-0.61	-0.34	-0.11	0.18	0.11	0.39	-3.55	-2.91	-4.00	-3.33
S333	0.04	0.28	-0.04	0.58	0.36	-0.02	0.60	0.38	0.55	0.22	0.22	-0.08	-0.08	0.21	0.21	0.52	0.53	-0.91	-0.91	-0.84	-0.83
S334	1.17	1.84	2.45	1.81	2.00	2.37	1.73	1.92	1.70	2.36	2.36	2.24	2.24	2.20	2.20	2.64	2.65	-2.48	-0.18	-2.55	-0.23
S340	-1.37	-3.45	-2.98	-1.50	-1.84	-2.77	-1.29	-1.63	-0.21	-0.24	-0.24	-0.71	-0.71	-0.48	-0.48	0.47	0.48	0.93	0.93	0.29	0.29
S342	-2.43	-3.29	-5.53	-4.65	-4.82	-5.09	-4.21	-4.38	-1.11	-5.87	-5.27	-7.43	-7.10	-4.99	-4.60	-4.47	-4.07	-1.96	-1.96	-2.28	-2.28
S346	-1.05	-0.81	-0.70	-0.28	-0.40	-0.65	-0.23	-0.35	-0.29	-1.57	-1.48	-1.89	-1.81	-1.70	-1.61	-1.12	-1.02	-0.49	-0.49	-0.39	-0.39
S354	0.71	0.80	0.21	1.30	1.06	-0.18	0.91	0.67	1.13	0.51	0.51	0.34	0.34	0.84	0.84	0.35	0.35	0.29	0.32	-0.28	-0.25
S355	-0.64	-0.29	-0.27	-0.42	-0.38	-0.27	-0.42	-0.38	-0.28	-0.58	-0.58	-0.64	-0.64	-0.65	-0.65	-0.44	-0.44	-0.35	-0.35	-0.34	-0.34
S356	0.38	2.37	0.64	1.62	1.28	-1.14	-0.16	-0.50	1.69	2.01	2.01	2.50	2.50	1.49	1.49	2.04	2.04	0.27	0.28	0.77	0.78
S357	2.33	3.63	2.39	3.85	3.42	2.40	3.86	3.43	4.27	3.83	3.83	3.20	3.20	4.17	4.17	4.11	4.11	3.48	3.48	3.21	3.21
S358	-1.59	0.37	0.34	0.10	0.17	-1.28	-1.52	-1.45	0.89	1.35	1.50	1.19	1.33	1.31	1.45	1.56	1.71	1.72	1.72	1.54	1.54
S359	-1.16	-1.03	-2.16	-1.08	-1.31	-2.52	-1.44	-1.67	-0.73	-0.79	-0.65	-1.52	-1.38	-0.48	-0.34	-0.37	-0.23	-1.33	-0.61	-2.27	-1.48
S360	2.80	2.90	3.70	3.47	3.52	3.54	3.31	3.36	3.00	3.36	3.36	2.95	2.95	3.59	3.59	3.54	3.54	3.61	3.61	3.40	3.40
S363	1.64	1.73	1.92	1.96	1.95	2.07	2.11	2.10	2.21	2.02	2.02	1.57	1.57	2.24	2.24	2.24	2.24	2.08	2.08	1.88	1.88
S364	0.50	2.38	1.66	2.64	2.28	0.47	1.45	1.09	0.84	1.80	1.81	2.21	2.22	1.30	1.31	1.89	1.90	-1.57	-0.87	-1.49	-0.79

ID	exp	ACD/Labs							Simulations Plus	ChemAxon								CompuDrug			
		SF	Clas_ Clas	Clas_ GALAS	Clas_ Cons	GALAS_ Clas	GALAS_ GALAS	GALAS_ Cons		Cons_0	Cons_ 0.15	vg_0	vg_ 0.15	klop_0	klop_ 0.15	phys_0	phys_ 0.15	Def_0	Def_ 0.15	Cons_0	Cons_ 0.15
S365	2.11	2.75	1.65	3.19	2.75	1.66	3.20	2.76	3.31	3.13	3.13	4.77	4.77	2.08	2.08	2.53	2.53	2.97	2.97	1.64	1.64
S368	-1.89	-1.57	-0.91	-0.24	-0.39	-1.78	-1.11	-1.26	-0.38	0.31	0.37	0.02	0.07	0.45	0.52	0.47	0.53	-5.85	-5.53	-6.08	-5.74
S371	0.50	0.59	0.79	1.22	1.12	0.79	1.22	1.12	1.24	1.28	1.28	1.04	1.04	1.37	1.37	1.42	1.42	1.11	1.11	0.96	0.96
S372	1.92	2.27	2.30	2.29	2.29	2.63	2.62	2.62	2.84	3.00	3.00	3.25	3.25	2.99	2.99	2.76	2.76	2.75	2.75	2.04	2.04
S373	1.02	0.64	1.15	1.69	1.55	1.15	1.69	1.55	1.11	1.38	1.38	1.37	1.37	1.27	1.27	1.49	1.49	0.48	0.48	1.23	1.23
S374	1.78	1.96	2.69	2.15	2.36	2.77	2.23	2.44	2.24	2.13	2.13	2.24	2.24	2.10	2.10	2.04	2.04	2.69	2.69	1.89	1.89
S382	-0.60	-0.33	-0.04	-0.47	-0.35	-0.40	-0.83	-0.71	0.74	0.01	0.13	0.60	0.74	-0.10	-0.03	-0.13	-0.05	-1.37	0.03	-1.55	-0.12
S383	1.20	3.11	3.78	2.61	3.08	3.76	2.59	3.06	2.35	2.50	2.52	2.91	2.93	2.10	2.13	2.48	2.52	-0.89	-0.85	1.87	1.88
S384	2.29	2.75	2.08	2.80	2.61	2.19	2.91	2.72	1.98	2.09	2.09	1.74	1.74	2.05	2.05	2.49	2.49	1.83	1.83	1.42	1.42
S385	-2.01	-1.36	-1.30	-1.06	-1.12	-1.30	-1.06	-1.12	-1.31	-1.19	-1.19	-0.40	-0.40	-1.85	-1.85	-1.32	-1.32	-1.24	-1.24	-0.91	-0.91
S386	0.87	1.40	0.87	1.56	1.45	0.87	1.56	1.45	1.60	1.53	1.53	1.59	1.59	1.26	1.26	1.75	1.75	1.07	1.07	-0.05	-0.05
S388	0.30	-0.06	1.12	2.27	1.85	1.46	2.61	2.19	2.18	1.39	1.39	1.35	1.35	1.26	1.26	1.56	1.56	0.55	0.56	1.19	1.20



ACD/Labs

AL_1 AL_SF
AL_3 AL_Clas_Clas
AL_4 AL_Clas_GALAS
AL_5 AL_Clas_Cons

SimulationsPlus

SP

ChemAxon

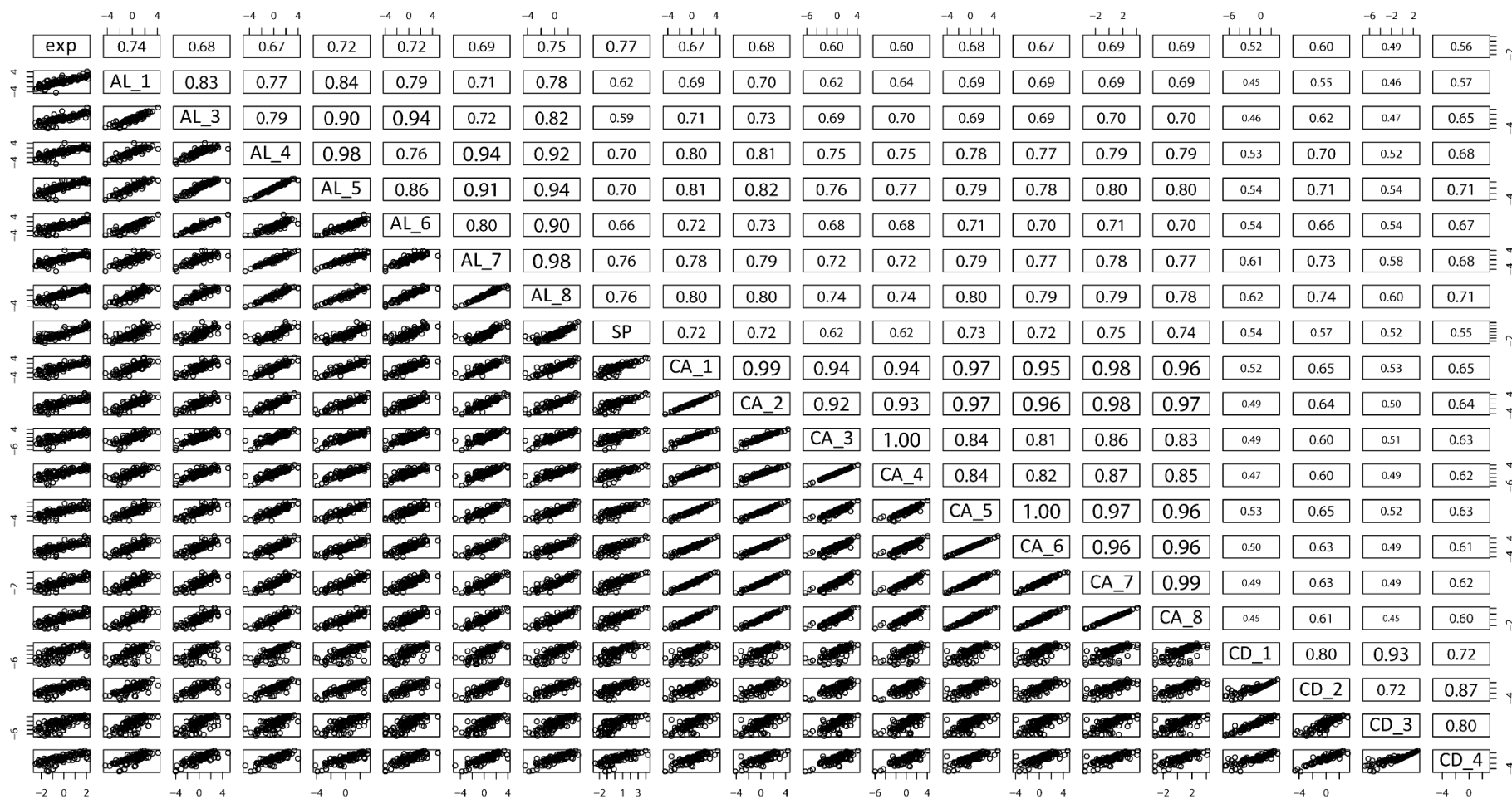
CA_1 CA_Cons_0
CA_2 CA_Cons_0.15
CA_3 CA_vg_0
CA_4 CA_vg_0.15

CA_5 CA_klop_0
CA_6 CA_klop_0.15
CA_7 CA_phys_0
CA_8 CA_phys_0.15

CompuDrug

CD_1 CD_Def_0
CD_2 CD_Def_0.15
CD_3 CD_Cons_0
CD_4 CD_Cons_0.15

Joonis L1. Visualiseeriv korrelatsioonimaatriks eksperimentaalsete andmete ja ennustusmetoodikate vahel pH 3 juures



ACD/Labs

AL_1 AL_SF
AL_3 AL_Clas_Clas
AL_4 AL_Clas_GALAS
AL_5 AL_Clas_Cons

AL_6 AL_GALAS_Clas
AL_7 AL_GALAS_GALAS
AL_8 AL_GALAS_Cons

SimulationsPlus

SP

ChemAxon

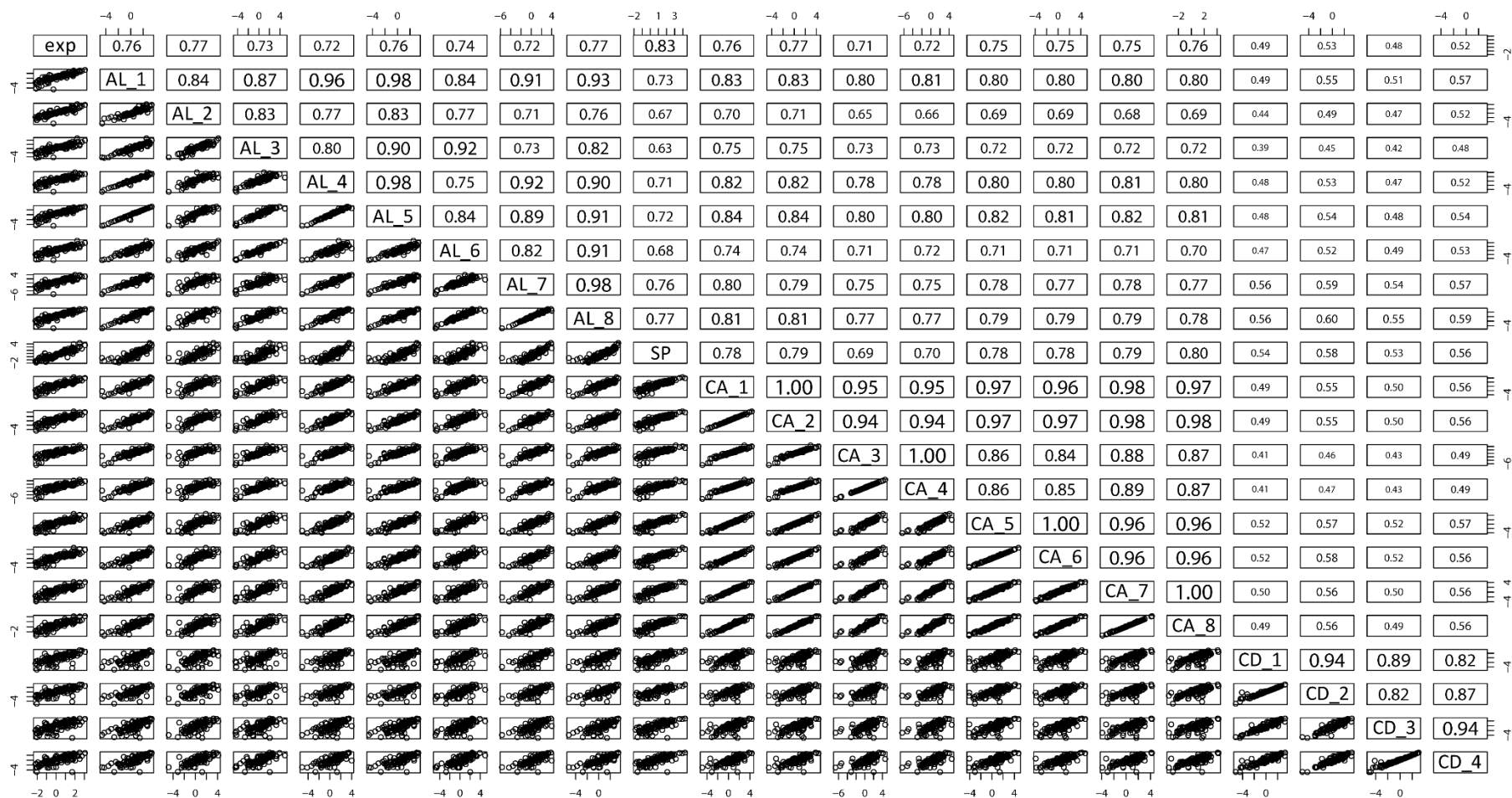
CA_1 CA_Cons_0
CA_2 CA_Cons_0.15
CA_3 CA_vg_0
CA_4 CA_vg_0.15

CA_5 CA_klop_0
CA_6 CA_klop_0.15
CA_7 CA_phys_0
CA_8 CA_phys_0.15

CompuDrug

CD_1 CD_Def_0
CD_2 CD_Def_0.15
CD_3 CD_Cons_0
CD_4 CD_Cons_0.15

64 Joonis L2. Visualiseeriv korrelatsioonimaatriks eksperimentaalsete andmete ja ennustusmetoodikate vahel pH 5 juures



ACD/Labs

AL_1 AL_CE
AL_2 AL_CS
AL_3 AL_Clas_Clas
AL_4 AL_Clas_GALAS

AL_5 AL_Clas_Cons
AL_6 AL_GALAS_Clas
AL_7 AL_GALAS_GALAS
AL_8 AL_GALAS_Cons

SimulationsPlus

SP

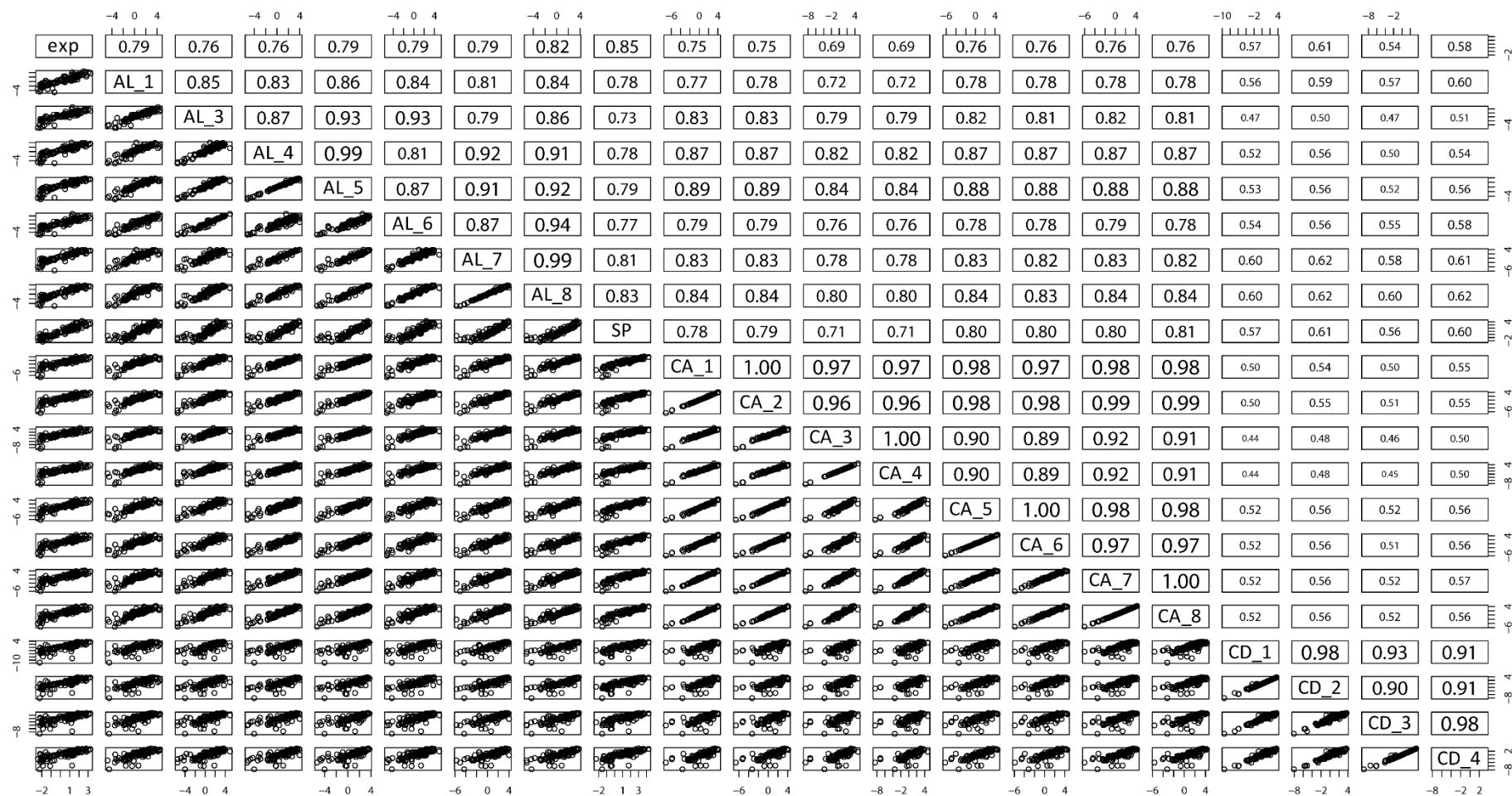
ChemAxon

CA_1 CA_Cons_0
CA_2 CA_Cons_0.15
CA_3 CA_vg_0
CA_4 CA_vg_0.15

CA_5 CA_klop_0
CA_6 CA_klop_0.15
CA_7 CA_phys_0
CA_8 CA_phys_0.15

CompuDrug

CD_1 CD_Def_0
CD_2 CD_Def_0.15
CD_3 CD_Cons_0
CD_4 CD_Cons_0.15



ACD/Labs

AL_1 AL_SF
AL_3 AL_Clas_Clas
AL_4 AL_Clas_GALAS
AL_5 AL_Clas_Cons

AL_6 AL_GALAS_Clas
AL_7 AL_GALAS_GALAS
AL_8 AL_GALAS_Cons

SimulationsPlus

SP

ChemAxon

CA_1 CA_Cons_0
CA_2 CA_Cons_0.15
CA_3 CA_vg_0
CA_4 CA_vg_0.15

CA_5 CA_klop_0
CA_6 CA_klop_0.15
CA_7 CA_phys_0
CA_8 CA_phys_0.15

CompuDrug

CD_1 CD_Def_0
CD_2 CD_Def_0.15
CD_3 CD_Cons_0
CD_4 CD_Cons_0.15

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Ruti Kirikmäe,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose „Oktanool-vesi jaotustegur raviainetel: eksperimentaalne määramine ja arvutustarkvarade võrdlus“,

mille juhendajad on Mare Oja ja Uko Maran,

reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.

2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, alates **27.05.2022** kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Ruti Kirikmäe
20.05.2019