

単結晶X線構造解析用装置の現状とその応用： XtaLAB Synergyシリーズ

フレイザー・ホワイト*, 山野 昭人**

1. はじめに

2013年以降、単結晶X線構造解析用装置は劇的に進化した。進化の主役は、ハイブリッド型光子計数型検出器（Hybrid Photon Counter: HPC）の登場である。HPC検出器と高輝度X線源、高速高精度ゴニオメーター、そしてこれらハードウェアの能力を究極まで引き出すソフトウェアにより、高質なデータがより短時間で得られるようになった。これにともない、測定可能な結晶の大きさも、飛躍的に小さくなっている。

近年電子線回折による構造解析を紹介する論文や科学記事を頻繁に目にするようになったが⁽¹⁾、残念ながら多くの記事が2000年代、あるいはそれ以前の装置での経験をもとに書かれている。なかには単結晶X線構造解析装置で測定することができる結晶の大きさの下限は100 μm であるとしている論文・論説もある。しかしながら現在は、微小焦点X線源と人工多層膜光学系による集光光学系が標準となっており、試料位置でのビーム径は100 μm 程度である。高精度なデータ測定には完浴が望ましいとすれば、したがって100 μm はむしろ測定できる結晶の上限に近い。

本稿では単結晶X線構造解析装置の現状と、その要因である要素技術、および微結晶の測定解析を中心とする応用例を紹介する。

2. XtaLAB Synergyシリーズの特徴

リガクの単結晶X線構造解析装置XtaLAB Synergyシリーズには、使用されているX線源によって4種類、加えて既設のX線源や超高輝度回転対陰極型X線発生装置FR-Xとの組み合わせの総称であるXtaLAB SynergyCustom（詳細は2.4節で後述）の計5種類がある。

2.1. XtaLAB Synergy-S

XtaLAB Synergy-S（図1）は封入管型X線発生装置PhotonJet-S（図2）を備えた、Synergyシリーズの中核となる装置である。X線源はCu, Mo, Agのなかから1



図1. 単結晶X線構造解析用システムXtaLAB Synergy-S.

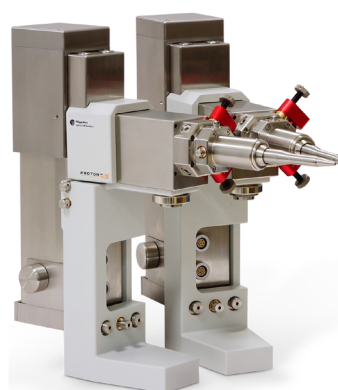


図2. 微小焦点封入管型X線発生装置PhotonJet-S.

種類、もしくは2種類の組み合わせ（Dual Source: DS）を選択することができる。PhotonJet-Sは最大負荷が50 Wと日常目にする室内灯程度であるものの、人工多層膜光学素子との組み合わせにより、110–120 μm FWHMの高輝度X線を発生することができる。最大

*株式会社リガク X線機器事業部 SBU ROD

**株式会社リガク X線機器事業部 応用技術センター

の特徴はその安定性で、8時間ごとの変動率は0.05%以下となっている。この安定性が水冷方式の強みである。管球部分のみに冷媒が封入されたいわゆる空冷方式では、発生した熱がキャビネット内に放出される。これによりゴニオメーターや検出器が温度変化の影響を受ける可能性がある。除熱のための高速ファンにより試料室内の空気が攪乱されると、低温測定の際に、結晶あるいはその付近での霜の生成を誘発する可能性もある。これに対してPhotonJet-Sは水冷方式であり、循環冷却水装置が試料室と隔絶されているため、これらの問題は起こらない。

2.2. XtaLAB Synergy-R

XtaLAB Synergy-R (図3) は回転対陰極型の微小焦点X線発生装置PhotonJet-Rをベースに構築されている。1.2 kWのX線源の主要部分はキャビネット内に格納されており、高精度送水装置のみ別置きとなっている。回転対陰極型X線発生装置は、多数の特許⁽²⁾⁻⁽⁸⁾と長年の経験、研究に裏打ちされた高い信頼性と実績を誇る装置である。

回転対陰極型発生装置では、封入管と比べ桁違いに大きな負荷をかけることができる。ターゲットが高速で回転し、電子ビームの照射位置が常に変わるため、大きな負荷をかけても金属が溶融しないからである。回転対陰極型発生装置では、高真空を維持しながら金属ターゲットを高速回転しなければならないため、高真空技術に加え、高い機械工作精度も要求される。

回転対陰極型発生装置は、およそ3000時間に1回のフィラメント交換と年1回程度のターゲットのメンテナンスが必要だが、スルーputが封入管装置の5倍以上と格段に高いため、1試料あたりのコストは逆に廉価である。封入管か回転対陰極型かの選択は、測定する試料の数や結晶の大きさが目安となる。使用者の多い共用装置では、回転対陰極型のX線発生装置を備

えたシステムが望ましい。PhotonJet-RではX線源の左右に、それぞれ異なるシステムを配置することも可能である (XtaLAB SynergyCustom)。

2.3. XtaLAB Synergy-DW

XtaLAB Synergy-DW (図4) は、PhotonJet-DWをベースとするシステムである。PhotonJet-DWの“DW”は“Dual Wavelength”の略で、その名の通り2波長を発生することができる回転対陰極型X線発生装置である。一般に測定に用いるX線の波長は、試料の性質により変更することが望ましい。Synergy-S同様、Synergy-DWもソフトウェアから手軽に波長を変更することができる。Cu線源とMo線源を備えたSynergy-DWは、無機極微結晶から巨大生体高分子複合体の結晶まで、一台でカバーすることができる。またDWは、DSに比べX線管球周りの機械的な制約が少ないため、波長にかかわらず同一の 2θ 角度範囲を測定することが可能である。この特徴は、無機構造解析や精密構造解析に必須な、超高分解能測定に好都合である。

図5にPhotonJet-DWの機構を示す。ターゲットの表面に二種類の金属を備えている。ターゲットを前後することにより、電子ビームの照射位置を変更することができる。波長の変更にともない、対向に配置された2種類の多層膜光学素子も回転し、波長に合った光学素子に入れ替わる。

2.4. XtaLAB SynergyCustom

XtaLAB SynergyCustom (図6) は既存のX線源を利用する場合や、FR-Xとの組み合わせによる装置の総称である。FR-Xの最大負荷はPhotonJet-Rの約2.5倍、2.97 kWである装置である。PhotonJet-R同様、X線発生装置の左右に異なるシステムを設置できる。またPhotonJet-DW同様、2波長を発生タイプも用意されている。数ミクロン程度の微結晶や、蛋白質や核酸などの生体高分子結晶、FBDD⁽⁹⁾で要求されるような、



図3. 回転対陰極型X線発生装置を備えたXtaLAB Synergy-Rシステム。



図4. XtaLAB Synergy-DWシステム。
湾曲型HPC検出器HyPix-Arc150°との組み合わせ例。

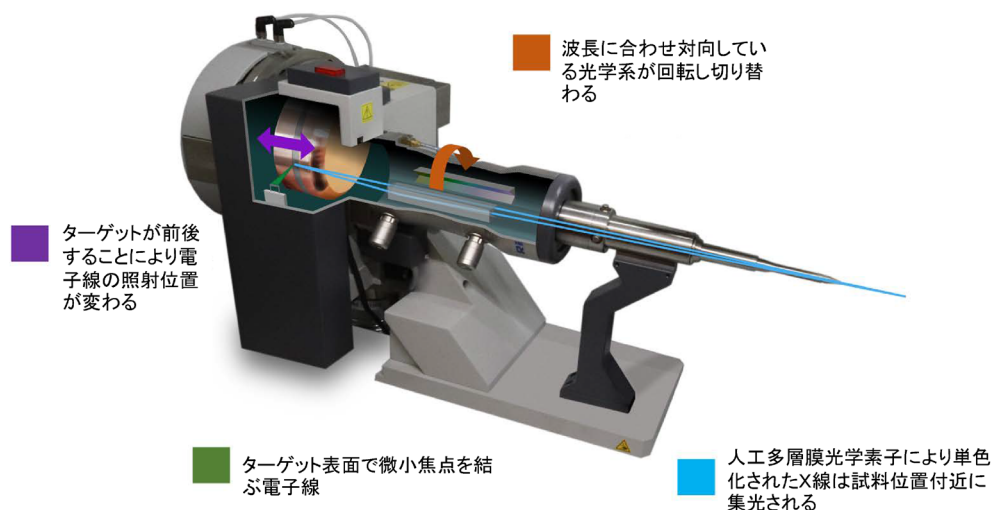


図5. PhotonJet-DW X線源.



図6. 超高輝度回転対陰極型X線発生装置FR-Xとの組み合わせによるXtaLAB SynergyCustom システム.

多数の単結晶構造を短時間で解析する必要がある場合などに最適な装置である。

3. 入射 X 線の発散角調整機能

XtaLAB Synergy シリーズの多くは、入射 X 線の発散角を変更するための電動スリットを備えている⁽¹⁰⁾。無機や有機低分子結晶など、比較的格子が小さい結晶の場合にはスリットを開放して強度重視の測定を、蛋白質結晶など格子が大きい結晶の場合にはスリットを絞って空間分解能重視、すなわち近接した回折点の重なりを抑える測定をすることができる (図7)。

発散角調整用スリットは X 線源に組み込まれており、ソフトウェアから制御することができる。手作業による調整が不要なため、光学系を乱す心配がない。結晶性にも依存するが、HPC 検出器と発散角調整機能との組み合わせにより、500 Å 程度の格子を持つ結晶の測定も可能である。

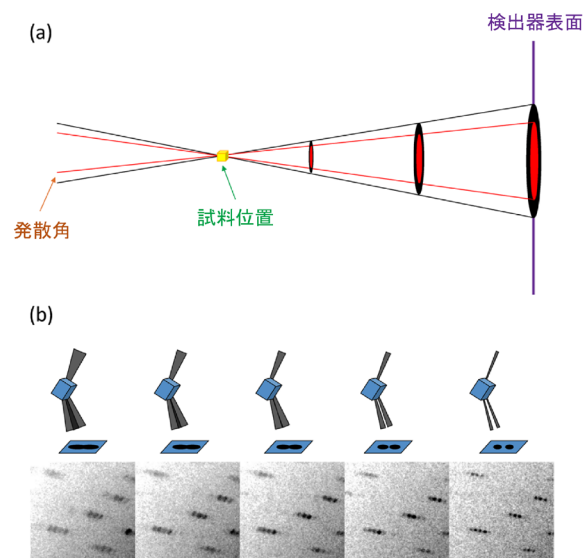


図7. (a) X線ビームの発散角を変更する原理. 赤の部分は発散角を絞った場合に相当. (b) 発散角の変更にともない近接した回折点が分離するようす. 左から右に向かって発散角を絞っている.

4. HPC 検出器 HyPix シリーズ

4.1. HPC 検出器の特徴

ハイブリッド光子計数型検出器 (HPC: Hybrid Photon Counter) は、シリコン層とその後ろにある読み出し回路 (ASIC) が、バンプボンディングにより一体化した構造となっている。異質な二層が組み合わされていることから、ハイブリッド型と呼ばれている。

HPC 検出器に X 線が入射すると、シリコン層で電子-正孔ペアが生成する。生成した電荷は電極に捕捉され、電気パルスとなる。この電気パルスが、バンプボンディングを経由して読み出し回路に導かれる。増幅され波形が整えられた電気パルスはコンパレータによって閾値と比較され、波高が閾値よりも高い場合にのみ計数される。このように HPC 検出器では、X 線

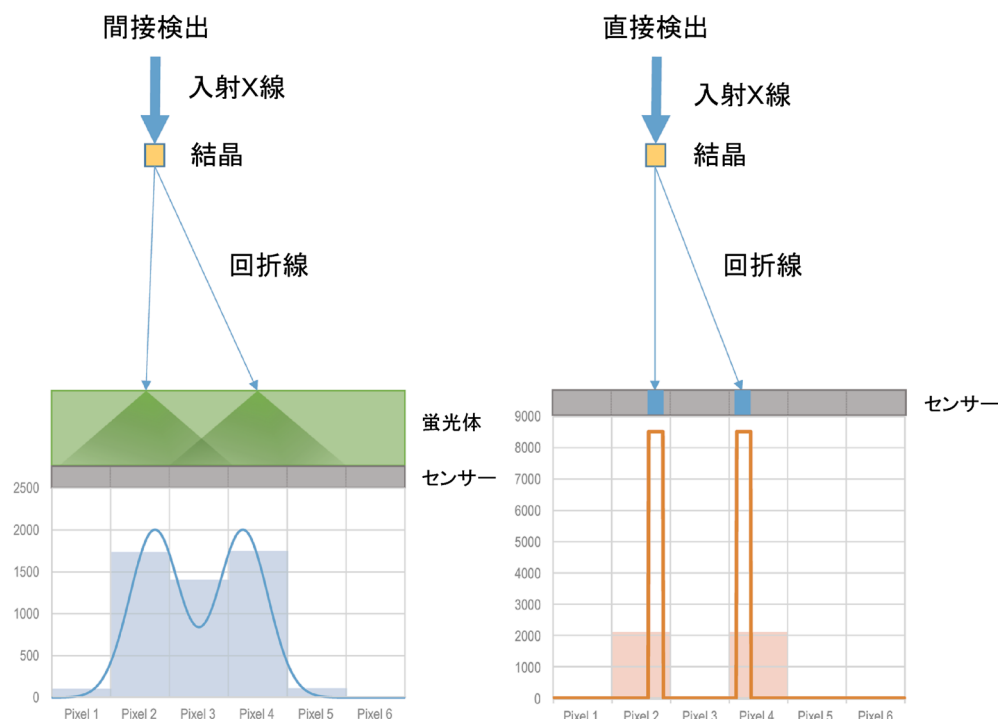


図8. 蛍光体によりX線を可視光に変換する検出器とHPC検出器における1つのX線光子に対する広がりを示す模式図。蛍光体を利用する検出器では、蛍光体内で大きく拡がるのに対し、HPC検出器では1ピクセルを超えては拡がらない。

光子が直接電気パルスに変換され計数されるため、CCDやCMOS検出器に見られる暗電流や読出しノイズが、原理的に存在し得ない。また、シリコン層で生じた電荷は、1つの画素以上に広がることのない。一方CCDやCMOS検出器は蛍光体によりX線を可視光に変換し、フォトダイオードで電子に変換する。蛍光体内での発光は等方的に拡がるため、最終的な回折点も拡がってしまう。加えてエネルギー分別機能がないため、HPC検出器と比較してS/Nの悪い回折イメージとなってしまう（図8）。

4.2. シャッターレス測定：2つの利点

実験室系装置にHPC検出器が採用されて以来、単結晶X線構造解析用データの収集では、シャッターレス測定が標準となっている。シャッターレス測定では、シャッターを開けたままの状態、動画を撮影するように回折イメージを撮影していく。これにより測定時間を大幅に短縮することが可能となる。

しかしながらシャッターレス測定には、さらに重要なもう一つの利点がある。測定精度の向上である。CCDによる測定では、1枚の回折イメージを撮影するために、下記の6つのステップが必要である。

- ①シャッターを開ける
- ②ゴニオメーターを駆動し結晶の回転を始める
- ③検出器をアクティブにして露光を開始する
- ④検出器を停止して露光を終了する
- ⑤ゴニオメーターを停止し結晶の回転を止める

⑥シャッターを閉じる

これらのステップのうち①～③および④～⑥は、それぞれ同一のタイミングで起こる必要があるが、厳密に同時とすることは困難である。一方シャッターレス測定では、シャッターの開閉とゴニオの駆動開始は各スキャンの最初と最後にそれぞれ一度のみとなる。これにより、機械的なタイミングのズレに起因する系統誤差を排除することができる（図9）。

注意が必要なのは、真のシャッターレス測定を行うためには、それに見合った検出器をもちいる必要があるという点である。CCD検出器のように回折イメージを一枚毎に撮影する方式では、飽和した画素が検出された場合には、露光時間を短縮するか入射X線の強度を弱めるかして、飽和したフレームと同一のフレームを再測定すればよい。しかしながらシャッターレス測定では、結晶を連続的に回転して動画撮影のように回折イメージを取得するため、後戻りすることができない。したがってシャッターレス測定に用いる検出器は、広いダイナミックレンジと高い読出し速度を持たなければならないのだ。逆に十分な性能を持たない検出器でシャッターレス測定を行うと、測定時間は短縮されるかもしれないが、シャッターレス測定の最も重要な利点の一つである、測定精度の向上という要件を達成することができない。

4.3. HyPixの特徴：3種類の計数モード

一般的なHPC検出器の利点に加え、リガク製HPC

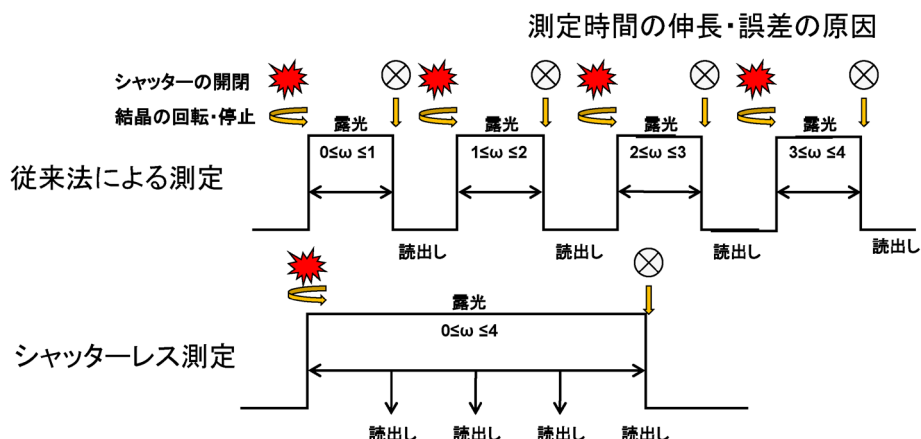


図9. 従来法による逐次測定とシャッターレス測定による連続測定の概念図。

シャッターレス測定では、測定時間が短縮されるうえに、機械的なタイミングのズレに起因する系統誤差を排除することができる。

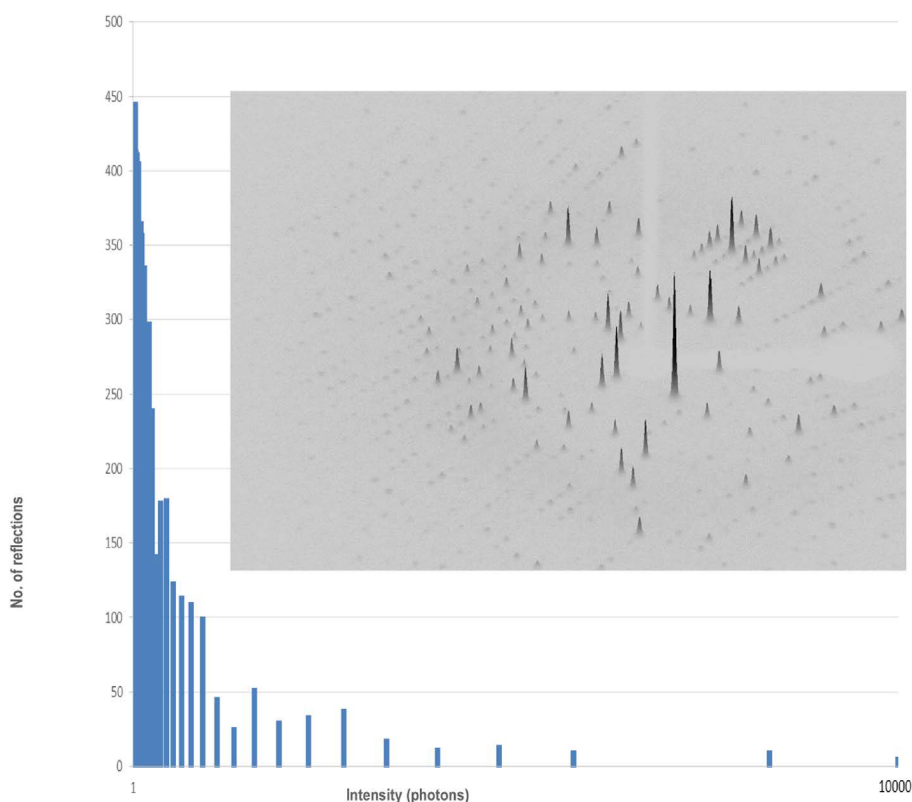


図10. 典型的な回折実験における回折強度の分布。
強度の弱い反射と強い反射が混在している。

検出器 HyPix シリーズには更なる特徴がある。各ピクセルに2系統の計数回路（16ビット）が組み込まれている点である。これら2系統のカウンター回路の組み合わせにより、測定シーンに最適な計数方法を選択することができる。計数モードは、測定ソフトウェア CrysAlis^{Pro} 上で選択することができる。

4.3.1. 31ビットモード

2系統の計数回路を縦列に連結すると、1つの31ビットカウンターとして利用することができる。31ビットモードでは最大20億光子の計数が可能であり、

実用上無限と仮定することができる。単結晶構造解析用データの測定では、同一フレームに強い反射と弱い反射が混在する（図10）。31ビットモードであれば、カウンターの深さが問題になることはない。たとえば、強いブラッグ反射と回折点間の微弱な回折線が混在する、散漫散乱の測定などに最適である。

4.3.2. ゼロデッドタイムモード

ゼロデッドタイムモードでは、2系統の計数回路を交互に利用する（図11）。X線を計数できない時間は、計数回路の切り替え時間、すなわち数ナノ秒程度に抑

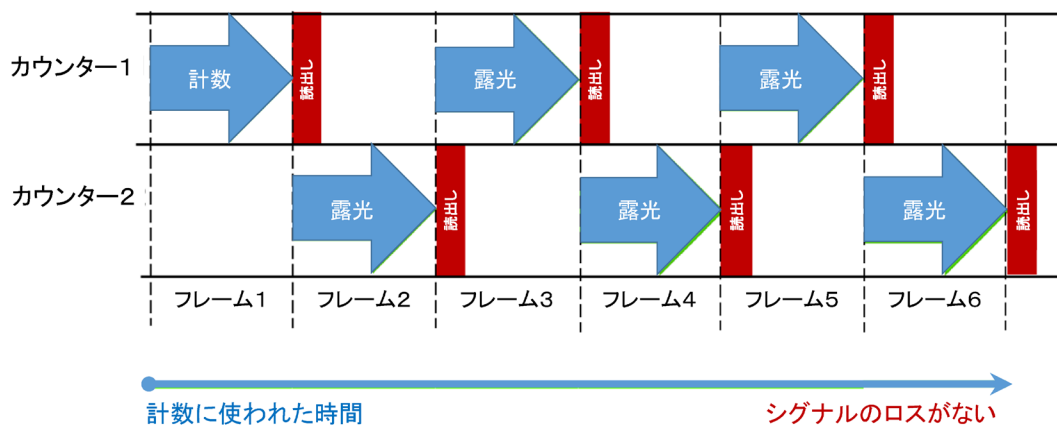


図 11. ゼロデッドタイムモードでの測定の様子。
2 系統のカウンターを交互に使うため、計数しない時間はナノ秒オーダーとなる。

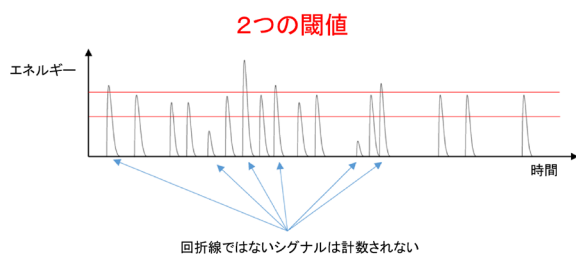


図 12. 差分モードでのノイズ除去。
低エネルギー側の閾値以下のシグナルと高エネルギー側の閾値以上のシグナルは計数されない。

えることができる。HyPix-6000の最大フレームレートは 100 Hz であるが、露光時間を最短の 0.01 秒と仮定した場合でも、計数回路の切り替えで失われる計数は 0.000001% 未満となる。これは実用上「ゼロ」である。ゼロデッドタイムモードは、シャッターレスモードに最適な読み出しモードである。

4.3.3. 差分モード

差分計数モードは、2 系統の計数回路のエネルギー閾値を、異なる値に設定するモードである。例えば一方の閾値を $\text{CuK}\alpha$ のエネルギーの半分に設定し、もう一方を $\text{CuK}\alpha$ よりも高いエネルギー閾値に設定して差分をとると、低エネルギーのノイズと、宇宙線などに由来する高エネルギーなノイズの両者を排除することができる (図 12)。

これら 3 種類の読み出しモードのうち、特にゼロデッドタイムモードと差分モードは、HyPix でのみ利用可能な機能である。CCD や CMOS 検出器はそもそもエネルギーを分別するしきりを持たないため、原理的に不可能である。

4.4. 湾曲型検出器 HyPix-Arc150°

HyPix-Arc150°は 3 つの HyPix の基本モジュールを扇形に配置した、世界初の実験室系装置用 HPC 検出器である (図 13)。平板の検出器と比較して、より効率良く広い 2θ 範囲を測定することが可能である。HyPix-Arc150°と同等の角度範囲を平板型検出器でカバーし

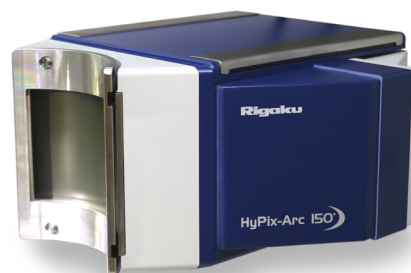


図 13. 湾曲型 HPC 検出器 HyPix-Arc150°。

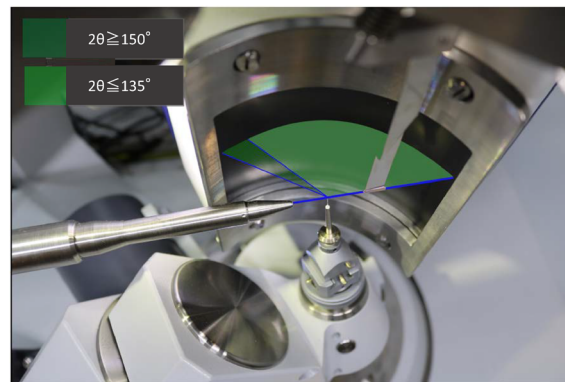


図 14. HyPix-Arc150°による測定可能な回折角度範囲。
 2θ 軸の変更なしに 150° を超える 2θ 角を測定することができる。

ようになると、 $25,000 \text{ mm}^2$ を超える検出面を備えた巨大な検出器が必要になる。HyPix-Arc150°は検出器を動かすことなく 150° を超える角度範囲の回折点を捕捉することができる (図 14)。

また巨大な平板検出器では、検出面の端に近い領域では回折点が大幅に伸長し、誤差の原因となる。平板検出器では、斜入射の影響を緩和するためには、異なる 2θ 位置に検出器を移動して測定する必要がある。一方 HyPix-Arc150°では、 2θ 軸を変更する必要がない (図 15)。したがって斜入射の影響を受けない、高質

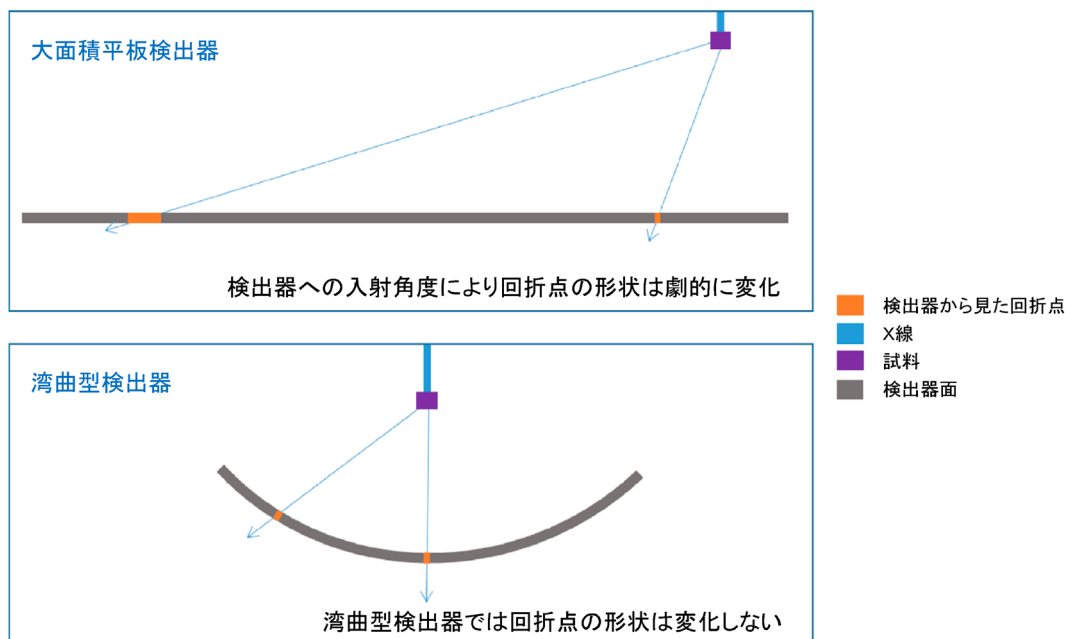


図15. 大型平板検出器では検出器の端付近で斜入射の影響が大きくなる。一方湾曲型検出器では、検出器の端でも回折点の形状が保たれる。

なデータを短時間で測定することができる。X線によるダメージを受けやすい結晶の短時間測定や、高分解能データが必要な精密構造解析などに最適である。

5. 応用例

5.1. 市販医薬品カプセル中の微結晶構造解析

冒頭で述べたように、近年頻繁に見かけるようになった電子回折関連の論文や総説では、単結晶X線構造解析で扱える実用的な結晶の大きさは100 μm 以上としているものもある。真偽を明らかにするため、XtaLAB Synergyシリーズを用いて検証した。

市販されている鎮痛剤のカプセルから結晶を取り出し、構造解析を試みた。用いた結晶の大きさは $7 \times 3 \times 3 \mu\text{m}$ である（図16(a)）。これは電子線回折の論文等で喧伝されている、「X線回折で測定できる結晶の最小サイズ」である100 μm 角の結晶の10万分の6程度の体積である。またこの鎮痛薬はアセトアミノフェンとアスピリンの混合物であり、採取した結晶がどちらであるかは不明の状態から出発した。回折データの測定には、高輝度回転対陰極型X線発生装置FR-Xを備えたXtaLAB SynergyCustom FR-Xを用いた。

図16(b)に自動構造解析により得られた構造を、表1に解析結果を示す。絶対配置の判定を含め、論文投稿に十分な質の構造解析結果となっている。構造解析の結果から、採取した結晶はアセトアミノフェンであった。

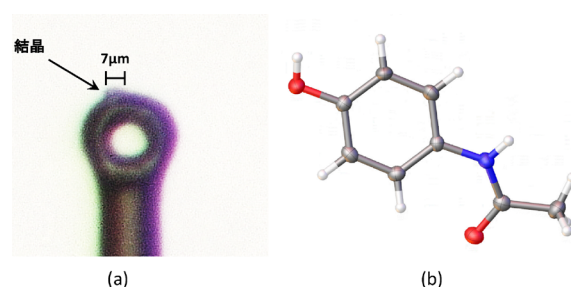


図16. (a) 市販鎮痛薬から採取した微結晶、(b) 構造解析の結果得られた分子構造。赤、青、灰色、白はそれぞれ酸素、窒素、炭素、水素原子を表す。

表1. アセトアミノフェンの構造解析結果。

測定装置	XtaLAB SynergyCustom FR-X
結晶サイズ	$7 \times 3 \times 3 \mu\text{m}$
全測定時間	24時間3分
分解能	1 Å
データの完全性	97.9%
$I/\sigma(I)$	7.66
R_{int}	9.3%
R_1	13.95%

5.2. 中分子医薬シクロスポリンA微結晶の構造決定

シクロスポリンAの微結晶、 $25 \times 10 \times 6 \mu\text{m}$ について、構造解析を試みた（図17）。シクロスポリンAは自己免疫疾患治療薬で、代表的な中分子医薬品であ

る。X線によりダメージを受けやすい上に結晶性も低く、1 Å 分解能程度までしか回折点が観測されなかったものの、分子の骨格構造を決定することができた。図18に構造図を、表2に統計値を示す。温度因子も物理的に妥当であることから、絶対配置を含めた分子の骨格構造を、高い信頼度で決定できている。

5.3. 有機分子の超高速測定

高輝度X線源と高速HPC検出器、高速ゴニオメーターを備えたSynergyシリーズでは、以前は想定できなかった極めて短時間での構造決定が可能となる。データ測定と処理、自動構造解析が同時に進行するため、測定開始から数分で全体構造に到達する場合も頻繁に見受けられるようになった。ここでは標準結晶を用いて、測定時間がどの程度短縮できるかを確認した。表3に解析結果を、図19に分子構造を示す。測定

時間30秒で構造を決定することができている。

5.4. 炭化水素化合物の絶対配置の判定

これまで炭化水素のみで構成される分子の不斉炭素周りの絶対配置や結晶の絶対構造の判定は、一般的には困難であると考えられてきた。HPC検出器は高速であるのみならず、より高精度な測定が可能である(4.2節参照)。結晶が良質な場合、等価な反射の一致度を示す R_{int} が1%台を示す場合も頻繁に見受けられるようになった。測定の高精度化により、Friedel対やBijovet対の異常分散に起因する強度差の測定精度も上がり、HooftのパラメーターやPersonsの商によるFlackパラメーターの決定方法の改良と相まって、絶対配置が判定できる割合が向上している。ここでは炭素と水素のみから成る化合物の絶対配置の判定例を示

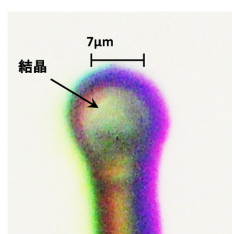


図17. シクロスポリンAの結晶。
MiTeGen製CryoLoop LD 20 μmで採取。

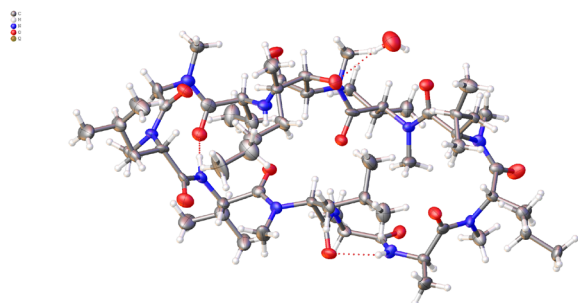


図18. シクロスポリンAの分子構造。
赤、青、灰色、白はそれぞれ酸素、窒素、炭素、水素原子を表す。

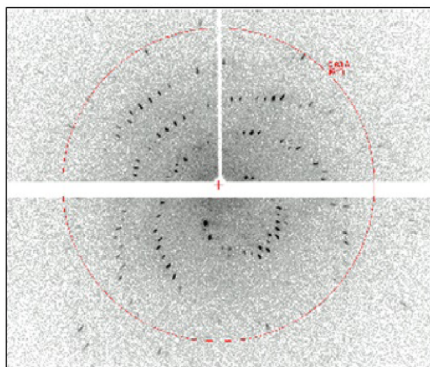


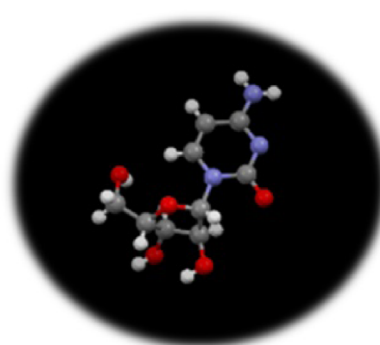
図19. 高速測定で得られたシチジンの分子構造。
赤、青、灰色、白はそれぞれ酸素、窒素、炭素、水素原子を表す。

表2. シクロスポリンA微結晶の構造解析結果。

測定装置	XtaLAB SynergyCustom FR-X
結晶サイズ	25×10×6 μm
全測定時間	1時間53分
分解能	1 Å
データの冗長性	5.6
$I/\sigma(I)$	12.87
R_{int}	9.4%
R_1	5.8%

表3. シチジンの構造解析結果。

測定装置	XtaLAB Synergy-R
全測定時間	30秒
波長	MoKα
空間群	$P2_12_12_1$
R_{int}	3.8%
R_1	3.37%



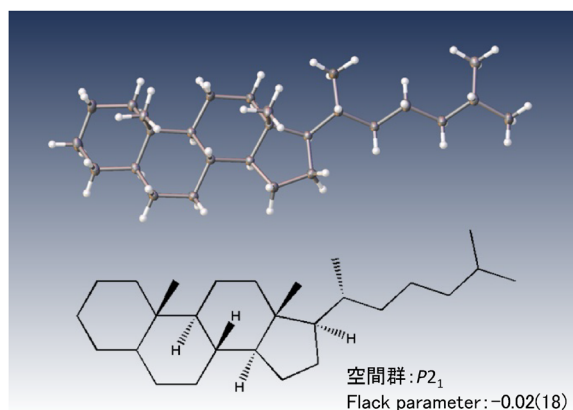


図 20. 5 α -cholestane の三次元分子構造 (上) と化学構造図 (下).

す (図 20). Flack パラメーターは $-0.02(18)$ となっており、図に示す構造が正しい絶対配置を持つ構造であることがわかる。

5.5. 単斜晶系リゾチームの超高分解能構造解析

蛋白質構造解析データベース PDB に登録されている高分解能蛋白質構造は、そのほとんどが放射光を用いている。空間群 $P2_1$ に属するリゾチーム結晶の構造も例外ではなく、2014 年末までは最高分解能の構造は、放射光で測定したデータに基づく構造であった。表 4 に HyPix-6000HE を用いて測定した単斜晶系のリゾチームの構造解析結果を、図 21 に $P2_1$ リゾチーム結晶と電子密度を示す。電子密度の様子から、蛋白質構造としては、極めて高い分解能の構造であることがわかる。結果は PDB ID 3WL2 として登録されている。

6. 最後に

XtaLAB Synergy シリーズは、リガクと Oxford Diffraction が、長年にわたり、それぞれ独自に培ってきた技術と知識、経験を統合した装置である。

封入管ベースの高いコストパフォーマンスを誇る装置から、超高輝度回転対陰極型 X 線発生装置を備えた最上位機種まで、それぞれの X 線源に合わせて最適化された、特徴のあるシステムとなっている。

HPC 検出器 HyPix シリーズと高輝度 X 線源、高速高精度ゴニオメーターの組み合わせにより、超高速測定や高精度測定、極微小結晶、無機結晶や生体高分子結晶の測定まで、一台であらゆる試料に対応することが可能である。

本項では触れる機会が無かったが、装置の使い勝手を大きく作用するのがソフトウェアである。リガク単結晶 X 線構造解析用装置は、すべて同一のソフトウェア CrysAlis^{Pro} で動作する。一つの装置の操作に習熟すれば、他の装置も同様に操作することができるという点も、大きな特徴の一つである。

表 4. 単斜晶系のリゾチームの構造解析結果.

測定装置	XtaLAB Synergy-R
結晶サイズ	$40 \times 10 \times 10 \mu\text{m}$
空間群	$P2_1$
測定温度	100 K
波長	CuK α
分解能	0.96 Å
全測定時間	24 時間 3 分
分解能	0.96 Å
データの完全性	91.0%
$I/\sigma(I)$	7.66
R_{merge}	9.3%
Rfactor/freeR	15.96/19.53%
PDB ID	3WL2

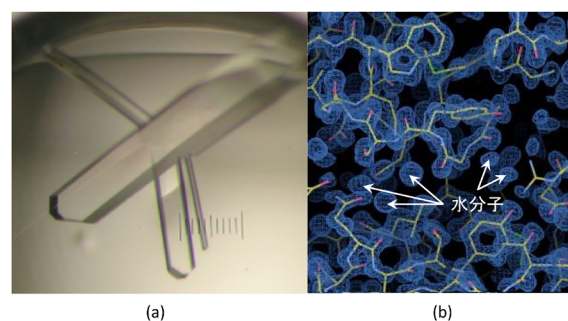


図 21. (a) 空間群 $P2_1$ をもつリゾチームの結晶. (b) リゾチームの分子構造 (部分) と電子密度 (青色のケージ). 溶媒の水分子など個々の原子の電子密度がはっきりと識別できる部分もある。

参考文献

- (1) T. Gruene, J. T. C. Wennmacher, C. Zaubitzer, J. J. Holstein, J. Heidler, A. Fecteau-Lefebvre, S. D. Carlo, E. Mglar, K. N. Goldie, I. Regeni, T. Li, G. Santiso-Quinones, G. Steinfeld, S. Handschin, E. van Genderen, J. A. van Bokhoven, G. H. Clever and R. Pantelic: *Angew. Chem.* **57** (2018), 16313–16317.
- (2) M. Kitada and Y. Shimazaki: Magnet proof magnetic fluid sealing device, U.S. Patent 6,247,701, 2001-06-19.
- (3) M. Nonoguchi and M. Kuribayashi: X-ray tube, U.S. Patent 7,333,592, 2008-02-19.
- (4) N. Osaka and T. Kobayashi: Rotating-Anode X-ray Tube, U.S. Patent 5,579,364, 1996-11-26.
- (5) M. Kuribayashi, M. Nonoguchi, N. Osaka and Y. Kobayashi: Filament for X-ray tube and X-ray tube having the same, U.S. Patent 7,352,846, 2008-04-1.
- (6) M. Kuribayashi and T. Chaki: Rotary current-collecting device and rotating anode tube, U.S. 7,005,774, 2006-02-28.

- (7) Y. Shimazaki and K. Akiyama: Magnetic fluid sealing device, U.S. Patent 7,950,672, 2011-05-31.
- (8) M. Sakata, T. Chaki, M. Okazaki, Y. Kusaka, S. Umegaki, A. Hamanaka and M. Nonoguchi: Rotating anode X-ray tube and X-ray generator, U.S. Patent 7,197,117, 2007-03-27.
- (9) 例えば, D. A. Erlanson, R. S. McDowell and T. O'Brien: *J. Med. Chem.*, **47** (2004), 14, 3463–3482.
- (10) B. Verman and L. Jiang: X-ray optical system with adjustable convergence, U.S. Patent 7,245,699, 2007-07-17.