



片剂制备 →  
直接压片 →  
共加工乳糖

技术手册  
RetaLac®



# 美剂乐直接压片用HPMC-乳糖复合物 (4000 mPa·s) : RetaLac<sup>®</sup>

## 概述

药物控缓释研究仍然是全球制药工业的发展方向之一。它可用于延长临近专利期药物的生命周期;可用于原料药释放调节,改善药物疗效;亦可用于降低生产成本,提高患者依从性等。在众多控缓释系统中,羟丙甲纤维素(HPMC)是亲水凝胶骨架系统中的常用材料[1]。常见的羟丙甲纤维素结构见图1。

在羟丙甲纤维素的化学结构示意图中(如下所示),R基团代表氢原子,或甲氧基或羟丙基功能团,不同的取代基团可以形成不同的羟丙甲纤维素结构。取代程度与分子量都影响产物的物理化学性质。全球主要药典(欧洲药典、美国药典、日本药典)根据甲氧基或羟丙基的取代程度,规定了四种型号羟丙甲纤维素(1828、2208、2906、2910),具体的分类规则为:前两位数字代表甲氧基团的百分比,后两位数字代表羟丙基团的百分比。取代基团的最大数目已经明确限定。通过测定表观黏度可以确定平均分子链的长度。其中羟丙甲纤维素2208,表观黏度约为4000 mPa·s,是目前缓释制剂研发中使用频率最高的缓释材料。

虽然使用不同取代度和分子量的羟丙甲纤维素的可以灵活的控制原料药的释放,但是其可操作性仍受制于传统的费时费力又耗能的湿法制粒工艺。

直接压片技术(DC)是目前制药工业的主流。直压技术的好处不胜枚举,诸如提高化学稳定性、节约成本等[2]。但直接压片同样会面临种种挑战(如提高粉末流动性和混合均匀度),因此需要我们必须设计出相应的新辅料来满足需求。羟丙甲纤维素由于是纤维素衍生品,因此在物理形态上为粉末状,无法满足研发和生产时的直压需求。虽然有厂家在羟丙甲纤维素的生产过程中将纤维素的物理形态改为颗粒形,但这种材料仍无法满足所有要求。易分层、密度低、粉体流动性差、可压性不佳等缺点都限制了它在直压中的应用。

最近,通过一种特有的聚合成团技术,一种乳糖与HPMC的共加工复合物被开发出来,克服了上述的所有缺点。新型辅料所体现出的更好的功能性,可以同时满足制剂研发和生产对直压的需求,对创新药及仿制药公司都有着非凡的价值。

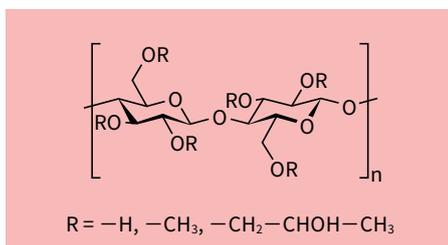


图1: 羟丙甲纤维素的基础化学结构。取代基R代表氢原子,或甲氧基或羟丙基功能团。取代基团的数目和位置同分子量(n)均对羟丙甲纤维素的物理化学性质有着很大影响。

## 产品描述

RetaLac®是第一种HPMC/乳糖共加工辅料，可以用于缓释制剂直接压片或干法制粒。

虽然RetaLac®中含有两种材料，但在物理结构上，RetaLac®中HPMC与乳糖形成的是单一颗粒结构。这为RetaLac®提供了极优的功能性，如改善物料流动性和混合性。而且，得益于它的单球结构，RetaLac®同时具有塑性与脆性形变特征，与传统湿法制粒和物理混合相比提高了直压中的可压性。

原料药的释放主要是通过扩散方式穿过亲水性骨架来控制，并且在pH值1.0~7.4的范围内释放效果最为稳定。与单独应用HPMC或传统的湿法造粒及简单混合相比，RetaLac®显著改善了亲水凝胶材料的润湿性。因此可以通过片剂的几何学参数（如片剂半径）就可以预测药物释放，从而最大限度的缩短了研发时间和周期。

## 法规与质量信息

用于生产RetaLac®的所有物料均符合现行欧洲药典、美国药典和日本药典的要求。由于生产过程不涉及化学修饰，因而产品保留了其原有的化学性质，可以认为RetaLac®是α-水乳糖与羟丙甲纤维素的物理混合物[3]。

RetaLac®的药物主文件 (DMF) 可在FDA的药品申请与批准目录中查到。质量标准与法规文件则可从www.meggle-pharma.com下载。

美剂乐在德国Wasserburg的药用乳糖生产基地经DIN ISO 9001:2015 认证，并根据 IPEC-PQG对于辅料生产的GMP要求以及美国药典 USP通则 (1078章) 实施cGMP。自2014年以来，美剂乐一直是获得EXCIPACT™认证的辅料制造商和供应商。

位于Wasserburg的设施能够满足生产美剂乐全系列乳糖的需要，包括筛分、研磨、制粒、喷雾干燥和共加工等。此外，美剂乐也是IPEC (国际药用辅料协会) 的成员。

美剂乐始终保持着对原料供应的可持续性、生产规范、生产效率，以及环境保护等方面不遗余力的投入。与此同时，保证乳糖符合药用标准更是我们工作的第一要素。

## 应用范围

通过创新的共加工工艺，使RetaLac®展现出令简单混合物难以企及的卓越特性。下表为RetaLac®推荐应用的范围。

应用领域 共加工乳糖	胶囊剂		片剂(控缓释)		其他	
	胶囊填充	直接压片(亦可用于多单元或迷你片)	干法制粒	制备水溶性HPMC制剂	挤出滚圆法制粒	
	RetaLac®	+	+	+	+	+

+ = 非常适合



international excipients certification

## 产品优势

### RetaLac®

- 缓控释直接压片
- 与目前湿法制粒和物理混合相比有出色的可加工性
- 溶出曲线可以定量预测
- 不受酸性环境影响(pH1.0-7.4)
- 两种可压性机理可以提高可压性
- 与纯HPMC相比润湿性大大提高

## 粒径分布 (PSD)

图2 美剂乐羟丙甲纤维素/乳糖共同加工产品RetaLac®的激光衍射粒度分布。结果显示, x10、x50和x90典型值分别为55、150和260µm。

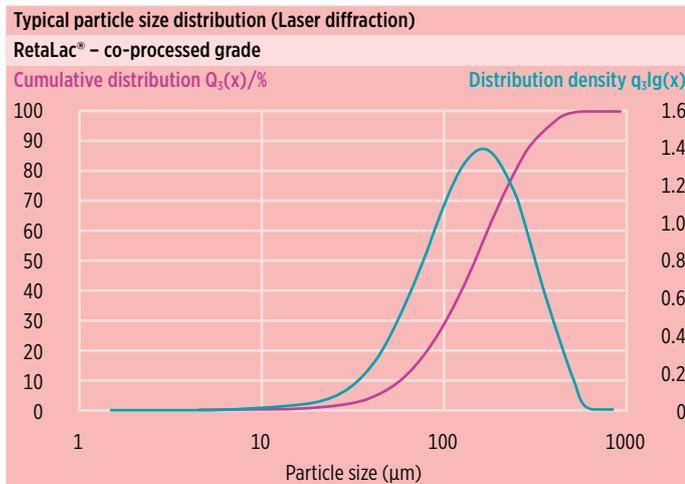


图2: 美剂乐共加工乳糖RetaLac®系列的典型累积PSD和分布密度, x10、x50和x90典型值分别为55、150和260µm。(采用Sympatec®/Helos & Rodos激光粒度仪)。

## 等温吸湿线

由于含有羟丙基甲基纤维素, RetaLac®展示出一种随相对湿度升高而明显吸湿的特性, 具体见图3。有趣的是, RetaLac®与等量物理混合物的吸湿性很相似(未示出)。

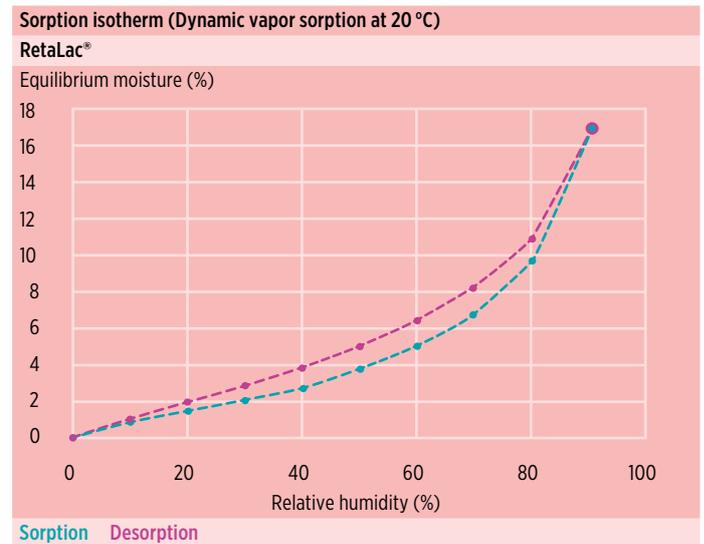


图3: RetaLac®的水分吸收和解离曲线(20°C) (分析采用SPSx-1µ水分吸附分析仪)。水的吸收主要受羟丙甲纤维素影响, 且与周围大气中的水分成正比。共加工产物RetaLac®和其相应的物理混合物表现出类似的行为。

## 批间稳定性

历史悠久的乳糖生产企业美剂乐依靠其丰富的生产经验和出色的技术人员一直保持着产品质量稳定性和一致性。持续的在线监测和终产品测试, 保证产品的质量稳定如一。

## 扫描电子显微镜 (SEM)

美剂乐共加工辅料RetaLac<sup>®</sup>, 为白色或类白色, 无味的粉末, 可以自由流动并部分溶于冷水。RetaLac<sup>®</sup>由50%药用级别羟丙甲纤维素 (2208型, 又称K型黏度值为4000 mPa·s) 与50%研磨的 $\alpha$ -D-乳糖, 经过特殊喷雾制粒工艺制的二元复合物单一颗粒, RetaLac<sup>®</sup>颗粒的D50在100 $\mu$ m至200 $\mu$ m。与大多数直压性辅料的粒径相似。

RetaLac<sup>®</sup>的电镜图像显示: $\alpha$ -D-乳糖晶体和纤维状的羟丙甲纤维素聚集在一起形成多孔球状颗粒, 这正是处方研发和生产所需的。乳糖和羟丙甲纤维素无法用简单的物理方法进行分离。RetaLac<sup>®</sup>流动性与可压性都比简单的物理混合物要好。

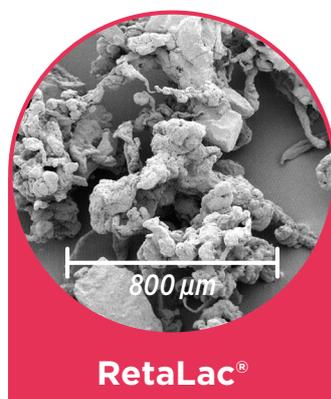


图4: SEM照片显示RetaLac<sup>®</sup>适合处方研发和生产的形态特征。羟丙甲纤维素与 $\alpha$ -D-乳糖结晶聚集在一起, 形成有优异的流动和压缩性能的多孔球形颗粒。

## 功能特性

### 粉体流动性

流动性是片剂制备中重要影响因素, 往往会影响一些关键的处方指标如片重均一度及成片效率。通常可以通过测定休止角, 密度, 体积或/和质量流量, 或FlowRatex®测得的流动性指数等指标来定量物料的流动性[4]。具体数据见图 5、图6。

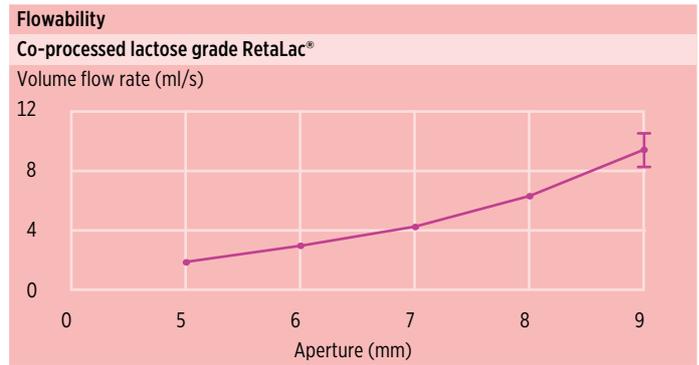


图5: 用FlowRatex®检测的RetaLac®, 指标包括体积流率 (ml/s) 和孔径尺寸 (直径mm)。

### 比表面积

尽管RetaLac®具有粗糙纹理的表面, 但与简单物理混合物相比, RetaLac®具有较低的BET比表面积值(图6)。共加工的RetaLac®的比表面积值降低了0.5。

流动性						
共加工乳糖						
	休止角 (°)	松密度 (g/l)	振实密度 (g/l)	Hausner 指数	卡尔指数 (%)	比表面积 (m <sup>2</sup> /g)
RetaLac®	36	340	460	1.35	26.09	0.27

图6: 共同加工辅料RetaLac®的粉末功能性指标典型值, 检测方法参照药典标准。BET比表面积和孔隙量的测量是由已标定的Quantachrome Autosorb-3完成 (吸附剂KR2, 脱气时间和温度: 7小时, 50°C, 真空)。

### 药物释放动力学

以羟丙甲纤维素为基础的药物制剂的药物释放机制在很大程度上取决于片剂中各组分的性质如：API的溶解度、使用的赋形剂和聚合物，以及片形[5]。对三种不同溶解度的模型API（茶碱、扑热息痛和二羟丙茶碱）在不同初始载药量（0-60%）下的溶出曲线进行评估。溶出介质分别为0.1M盐酸溶液和磷酸盐缓冲液（图7）。茶碱模型中初始药物剂量对药物绝对释放量的影响如（图8a）所示：初始药物剂量增大，绝对药物释放量相应增大，并与溶出介质无关。

组成							
药物释放动力学							
药物含量 (%)	5	10	20	30	40*	50*	60*
药物 (g)	5.0	10.0	20.0	30.0	40.0	50.0	60.0
Retalac® (g)	94.5	89.5	79.5	69.5	58.5	48.5	38.5
硬脂酸镁 (g)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

\* 添加1%的气相二氧化硅

图7: 实验对象为美剂乐共加工辅料Retalac®与下列药物的组合：茶碱、扑热息痛和二羟丙茶碱组成的处方。片剂制备（单冲压机Korsch; Berlin, 斜平冲）通过直接压片，并采用平行的硬度（60-70 N），直径（11.3毫米）以及片厚（2.4毫米）。药物释放实验使用USP溶出装置进行（桨法，80rpm，37°C；Sotax, Basel, Switzerland），介质为900毫升的0.1M的盐酸溶液或PH值为7.4的磷酸缓冲液。所有实验重复三次。

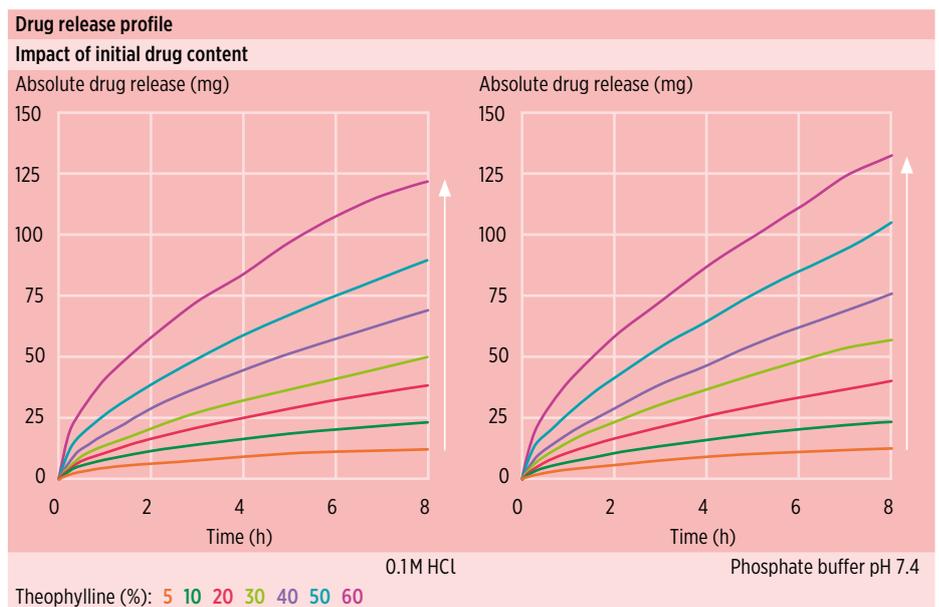


图8a: Retalac®为基础的茶碱片剂的初始药物剂量对药物释放绝对量的影响，溶出介质分别为0.1M的盐酸溶液或PH值为7.4的磷酸缓冲液（如图示）（初始片剂厚度2.4毫米，直径11.3毫米）。

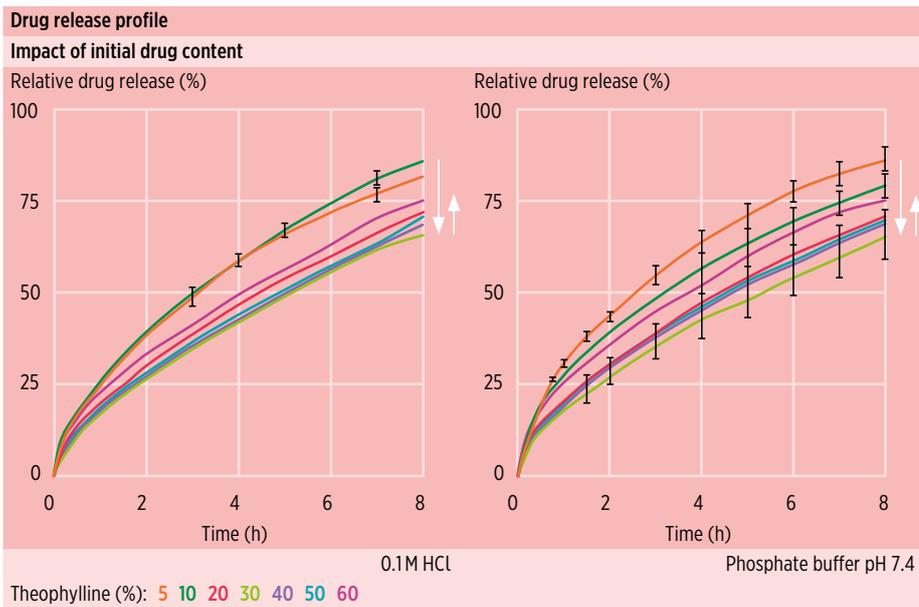


图8b: RetaLac®为基础的茶碱片剂的初始药物剂量对药物释放相对量的影响, 溶出介质分别为0.1M的盐酸溶液或PH值为7.4的磷酸缓冲液(如图示)(初始片剂厚度2.4毫米, 直径11.3毫米)。

然而, 初始载药量对缓控释制剂的药物相对溶出有影响。在茶碱缓释片中, 相对溶出先下降, 在载药量大于40%后又上升。可能的解释是, 难溶性药物在片剂中的量可能超过药物的溶解量, 这部分药物不发生扩散。与此相反, 较高的载药量(>40%茶碱)下, 基质中孔隙的增加, 导致药物传输的绝对增加(图8b)。

这种效果在对乙酰氨基酚和二羟丙茶碱显著减少。不同药物的绝对和相对释放动力学概况见图9a、图9b。

## Summary absolute release kinetics from RetaLac®-based tablets

### Impact of initial drug content

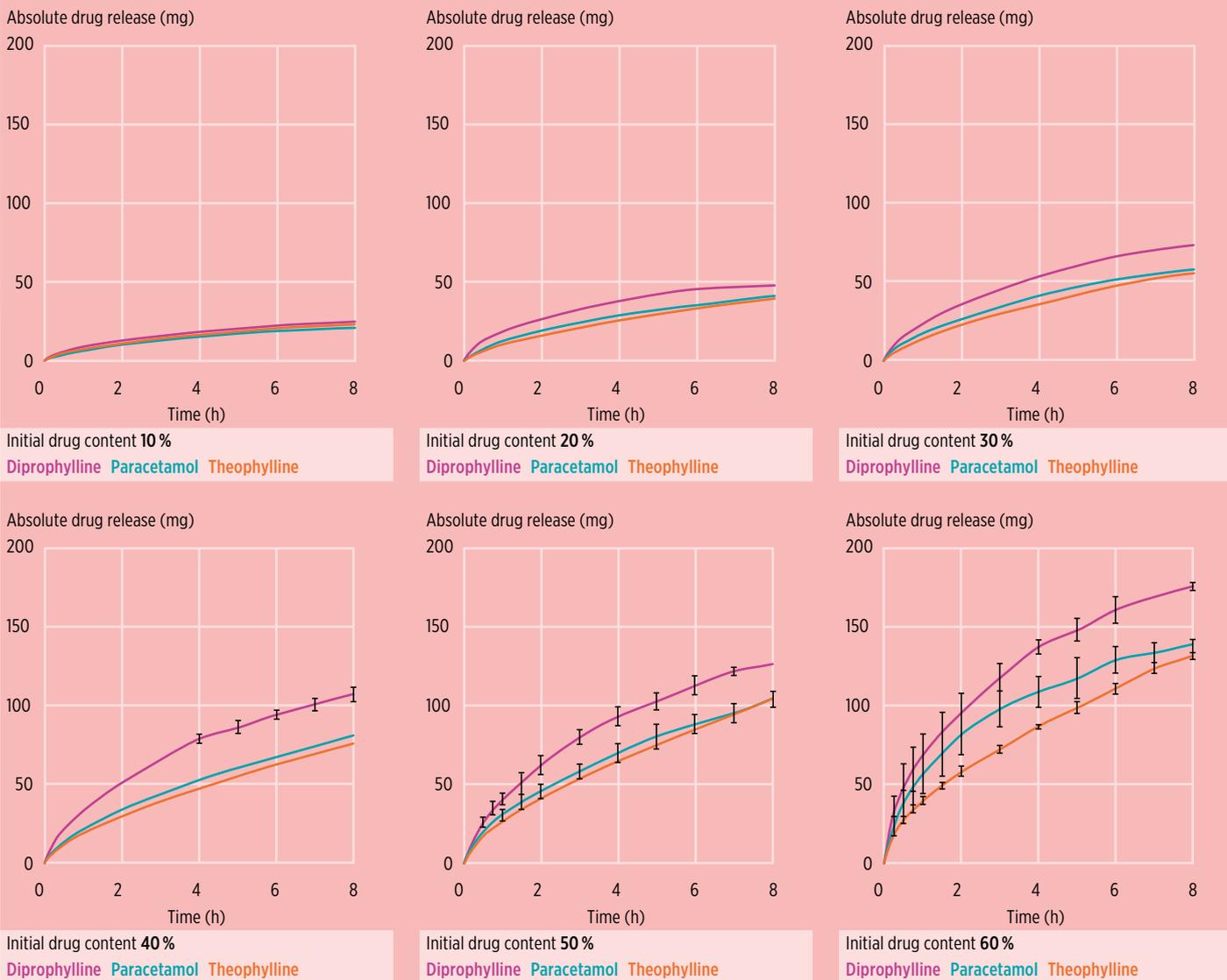


图9a:不同药物对以RetaLac®缓释基质的缓释片绝对释放动力学影响(测试药物:茶碱,扑热息痛和二羟丙茶碱;0.1 HCl缓冲液;片高2.4mm直径11.3mm)。误差线并不在所有案例中显示。

自缓控释剂型出现以来,药物释放的理论模型一直是研究热点[6]。目的是为了减少不必要的实验次数,降低研制成本,加快研发速度。我们主要从下列三个方面研究了基于RetaLac®的片剂的药物释放行为并试图给出相应的解释:(i)应用Ficks的扩散理论,假设实验对象为各向均质的圆柱体,药物在横向和纵向的扩散相似,外部为理想的漏槽条件。(ii)进行复杂计算机模拟时把模型药物不同的溶解度设定为参数。(iii)应用简化的数学模型。在所有的情况下,实验结果均符合理论解释。相应地,可以用更直观的数学函

数来解释RetaLac®制剂的药物释放行为[7,8]。这是首次运用简单数学模型来解释基于羟丙甲基纤维素/乳糖的控缓释剂药物释放行为的尝试。正是通过共加工得到的优异的亲水性使得基于RetaLac®的片剂能够用如此简洁的方法来表述药物的释放行为。迅速并均一的水化而形成的凝胶层确保了药物稳定的扩散。更进一步,简洁的函数更切合研发实际应用,能在很大程度上缩短研发时间,优化生产的工艺过程(图10)。

### Summary relative release kinetics from RetaLac®-based tablets

#### Impact of initial drug content

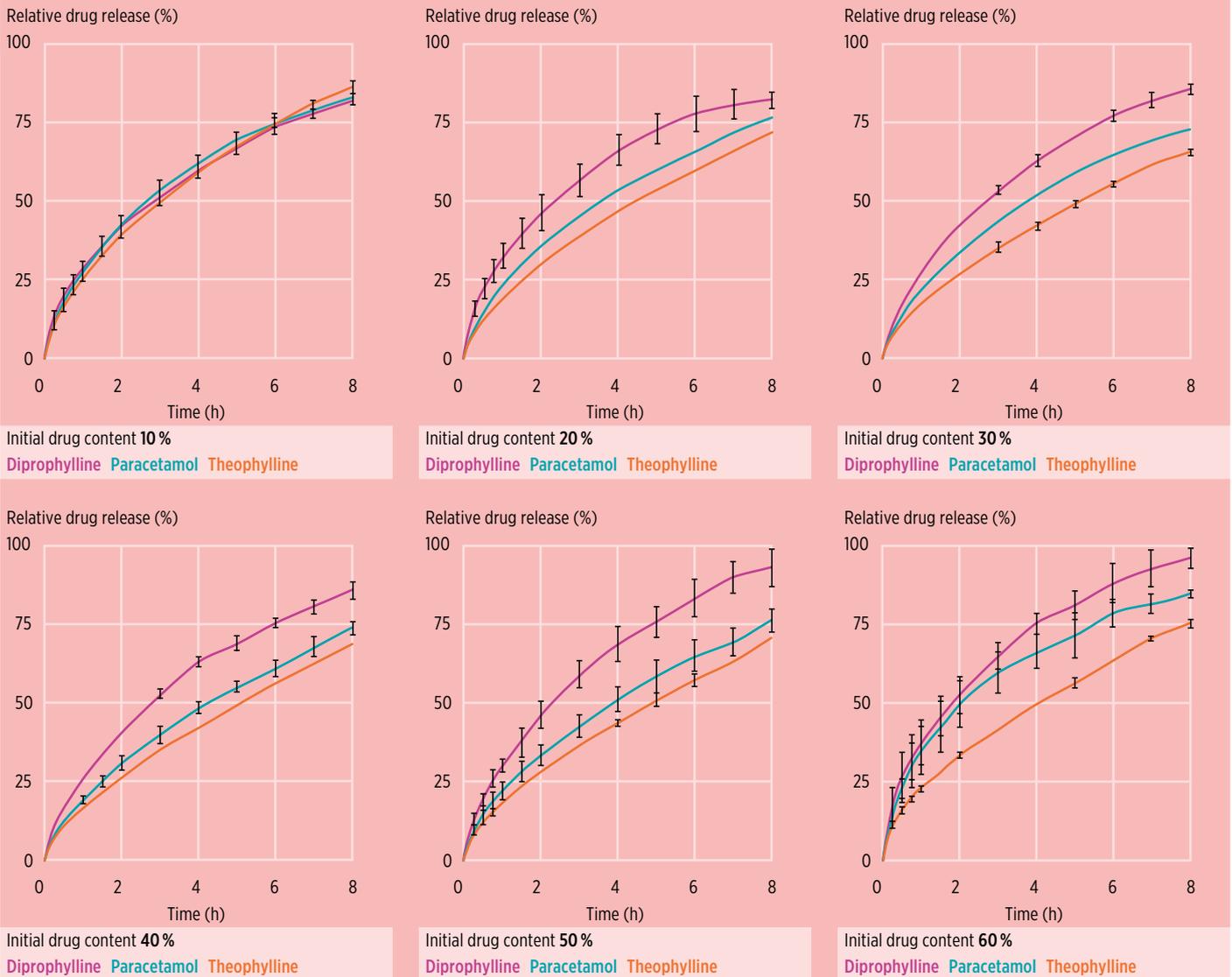


图9b:不同药物对RetaLac®为缓释基质的缓释片相对释放动力学影响(测试药物:茶碱、扑热息痛和二羟丙茶碱;0.1 HCl缓冲液;片高2.4mm,直径11.3mm)。

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \sqrt{\frac{Dt}{\pi R^2}} - \frac{Dt}{R^2}$$

图10:基于RetaLac®制备的制剂可用一个简单的近似模型来预测药物的释放。假设在柱形片中,用 $M_t$ 表示药物在时间 $t$ 的释放绝对累积量, $M_\infty$ 表示药物在无限长时间的绝对累积释放量。 $D$ 代表扩散系数, $R$ 代表柱形片的直径。仅考虑径向扩散 [7, 8]。

### 符合药典要求

RetaLac®为解决以羟丙基甲基纤维素为基础的骨架片直压问题而设计。同时可以满足药典对普通片剂特性的规定,如药物含量的均一性,重量均一性,或脆碎度等。

基于RetaLac®的配方无论载药量如何都可以轻松满足欧洲药典关于药物含量和片重的要求。根据“单剂量含量均一度”(2.9.6)的分析方法,在片重>250mg的情况下,十片中每片平均的药物含量必须在85%–115%之间。

基于RetaLac®设计的不同初始载药量的茶碱片处方的含量均一度测试结果如图11示,完全符合药典标准,没有超出85%–115%情况,相对标准偏差(RSD)不大于6.54%。

同样,根据欧洲药典标准(2.9.5)规定,平均片重差异不应超过±5%。在据此实施的“单剂量重量均一度”测试中,结果显示,载药量10%–60%的茶碱片保持载药量的稳定性,且相对标准偏差均低于3%(未显示)。

最后,片剂的脆碎度不超过1%。脆碎度测试表明,在最大载药量60%的茶碱片中,脆碎度的最高值未超过0.5%。

药典要求						
单剂量制剂含量均一度						
初始药量 (%)	10	20	30	40	50	60
片剂 药物含量 (mg)						
# 1	27.00	55.96	86.52	109.97	147.74	176.97
# 2	27.73	55.05	86.86	110.17	147.67	171.89
# 3	27.17	55.41	86.66	110.07	149.72	176.60
# 4	30.21	54.95	74.55	100.41	128.55	162.58
# 5	30.04	53.77	72.61	107.31	127.2	165.43
# 6	29.27	54.29	82.23	100.37	138.48	160.98
# 7	28.18	52.83	88.46	117.17	149.25	179.65
# 8	26.66	54.52	79.68	111.09	147.06	165.29
# 9	27.34	57.73	79.01	118.69	142.83	172.55
# 10	28.52	57.90	77.32	118.35	147.56	169.85
平均值	28.21	55.24	81.39	110.36	142.61	170.18
SD	1.20	1.53	5.33	6.23	8.02	6.12
RSD相对标准偏差 (%)	4.25	2.76	6.54	5.64	5.62	3.59
最小	26.66	52.83	72.61	100.37	127.20	160.98
最大	30.21	57.90	88.46	118.69	149.72	179.65
85% 平均值	23.98	46.95	69.18	93.81	121.22	144.65
115% 平均值	31.05	63.53	93.60	126.91	164.00	195.71
片数不符合	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	符合					

图11:根据欧洲药典(2.9.6.)测试单剂量含量均一度结果。介于10%和60%的茶碱载药量样品显示没有超出85/115%范围。相对标准偏差不超过6.54%

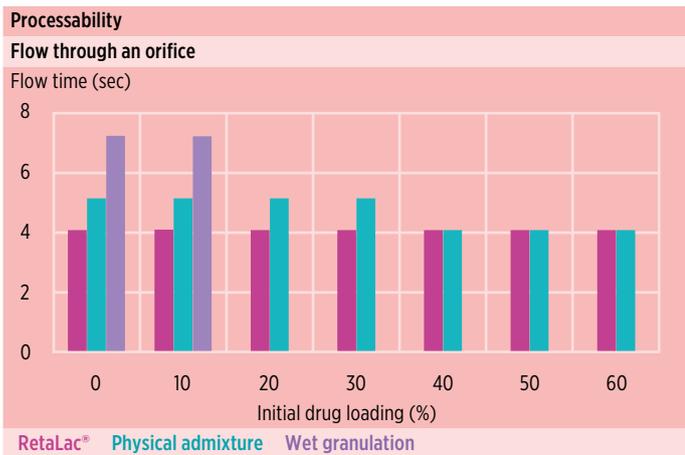


图12:不同制备方法对盐酸普萘洛尔粉末/颗粒流动时间的影响。湿法制粒颗粒(最大载药量仅10%)流速最慢。流速从低到高依次为湿法制粒颗粒、物理混合物和RetaLac®。流速使用标准化的漏斗测量。

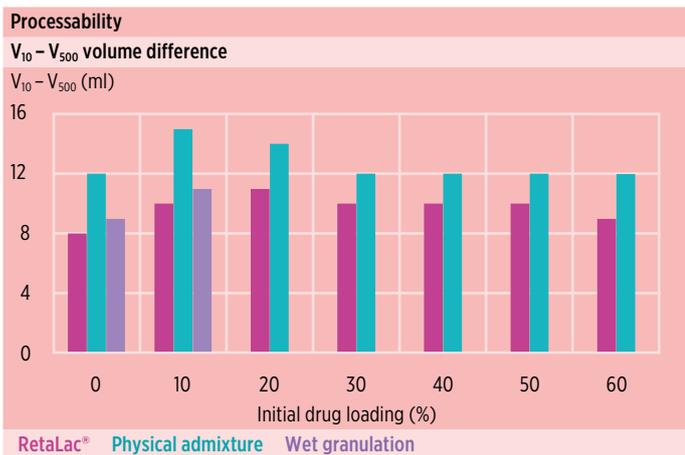


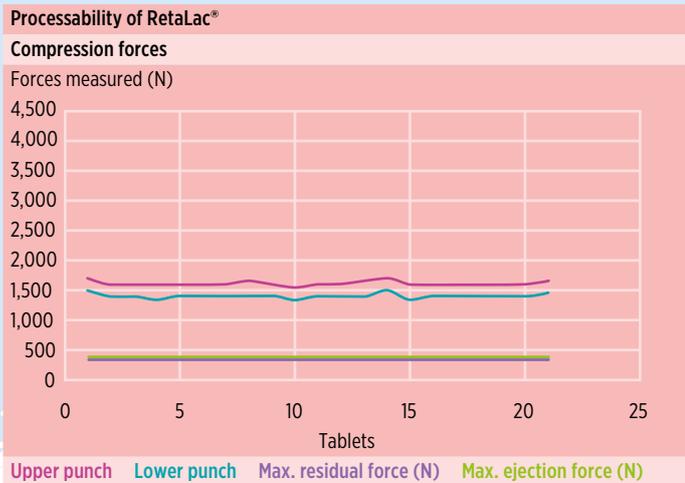
图13:制备方法对V<sub>10</sub>-V<sub>500</sub>粉末/颗粒体积差的影响。使用振动设备tap volumeter检测。记录振动10和500下后体积变化。RetaLac®的V<sub>10</sub>-V<sub>500</sub>体积变化最低

### 可操作性

与简单物理混合物和湿法制粒颗粒比较, RetaLac®显示出更为优异的性能。共加工辅料比相应的简单物理混合物表现更优。在一项以盐酸普萘洛尔作为模型药物的处方中, RetaLac®与简单物理混合物(处方中包括专门的直压型羟丙甲基纤维素和乳糖), 以及一种传统的乙醇为基础的湿法制粒工艺做对比。

由于粉末流动性是直压的主要指标, 使用标准漏斗评价不同载药量下的物料流动时间。RetaLac®为基础的物料显示出的最短流动时间, 其次是物理混合物。有趣的是, 湿法制粒颗粒的载药量无法超过10%, 因为粗颗粒表现出重量和硬度上很大的差异。RetaLac®为基础的物料的流动时间并没有随载药量增加受到影响(图12)。

为了评估药用粉体混合物的可压性/分层倾向, 使用振动容量器tap volumeter。粉体物料被分别振动10次和500次, 记录相应的体积变化。(V<sub>10</sub>-V<sub>500</sub>) 体积变化小说明装量波动小, 因而成片后会有均一的片重和硬度。推荐的体积变化小于20ml。HPMC与乳糖的简单物理混合物颗粒的V<sub>10</sub>-V<sub>500</sub>体积变化比RetaLac®大很多, 而且与初始载药量无关。湿法制得的颗粒介于两者之间, 比RetaLac®略高(图13)。



为了保证足够的可压性，监测了压片时上下冲最大压力、回应力和出片力等常规指标。一般而言，药品生产时希望主压力在一定限度内恒定 [9]。主药量为10%的盐酸普萘洛尔的配方，通过三种不同的方法制备 (RetaLac®、物理混合物和湿法制粒)，所得物料在压片过程中的表现大相径庭。对于RetaLac®和单纯物理混合物，达到相同硬度时所需的压片压力比湿法制粒要低很多。湿法制粒和物理混合物的压片压力随时间的波动性更大，而共加工物RetaLac®则相对稳定 (图14)。

不论何种制剂方法和载药量，所有的片剂脆碎度均低于1%。在10%的载药量下，所有片剂表现出类似的结果。载药量超过10%时，RetaLac®比简单的物理混合物表现出更优越的性能 (图15)。

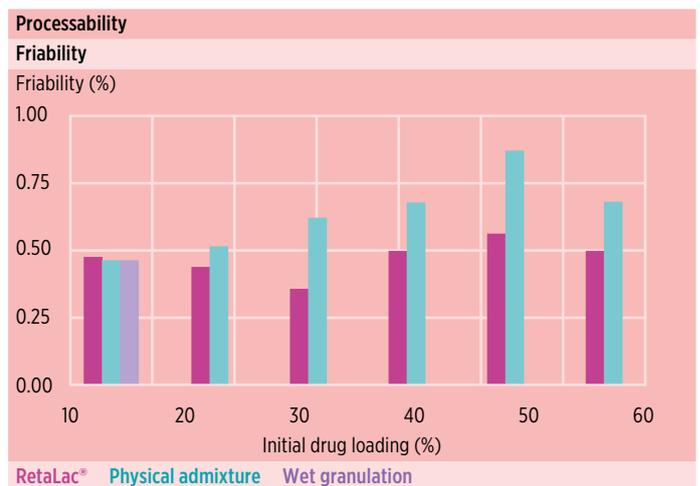
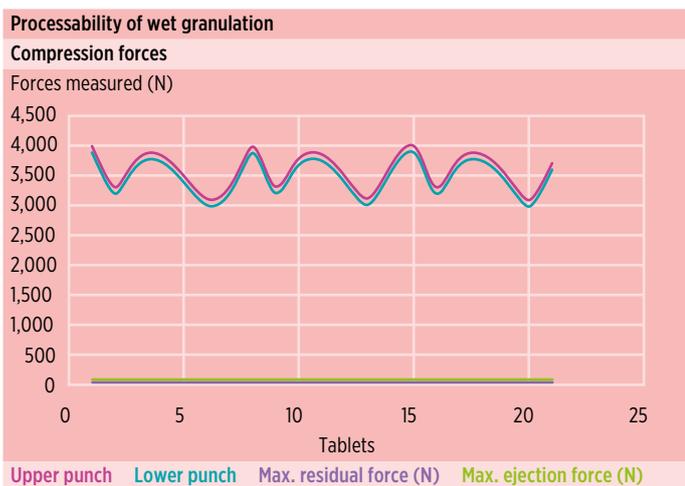
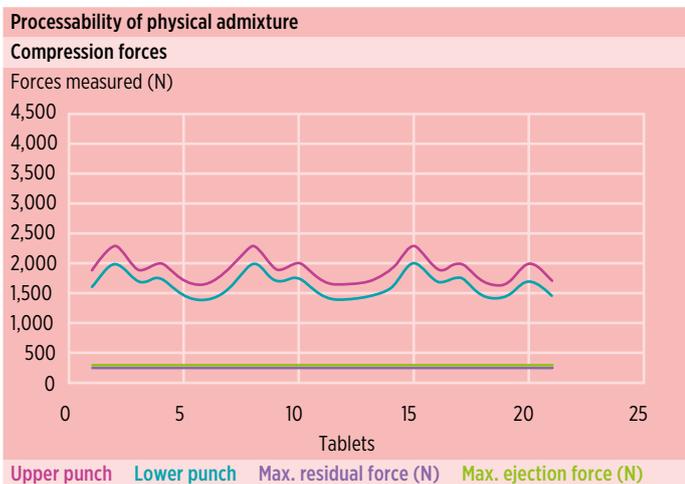


图14: 在用三种方法制备含10%盐酸普萘洛尔片过程中，测定达到相同硬度时所需的上冲 (深紫)、下冲 (薄荷绿) 最大压力、回应力 (紫罗兰)、出片力 (草绿色)。RetaLac®为基质的片剂和简单物理混合物所需的压力比湿法制粒更低。此外 RetaLac®表现得更稳定。单冲压片机(Korsch EK 0; Berlin)，斜平冲。

图15: 不同制备方法对的盐酸普萘洛尔片 (含有乳糖、羟丙甲纤维素) 在不同载药量下脆碎度影响。

### 应用示例:

#### 维生素C缓释片

使用RetaLac<sup>®</sup>, 能够实现维生素C简单缓释片的直压, 并保证8小时维C释放量超过80%。RetaLac<sup>®</sup>粉末的流动性和密度都非常好。压片力200MPa的, 片剂硬度约为100N, 脆碎度0.5%。使用单冲压片机, 11.3mm斜平冲(图16、图17)。

应用示例		
组成		
含量	(%)	(mg)
抗坏血酸 97 %	51.54	257.7
RetaLac <sup>®</sup>	47.96	239.8
硬脂酸镁	0.50	2.5
总计	100	500

图16: 美剂乐共加工辅料RetaLac<sup>®</sup>制备维生素C缓释片示例。直接压片(压片参数: 单冲Korsch EK 0; Berlin, 直径11.3mm平头冲)。

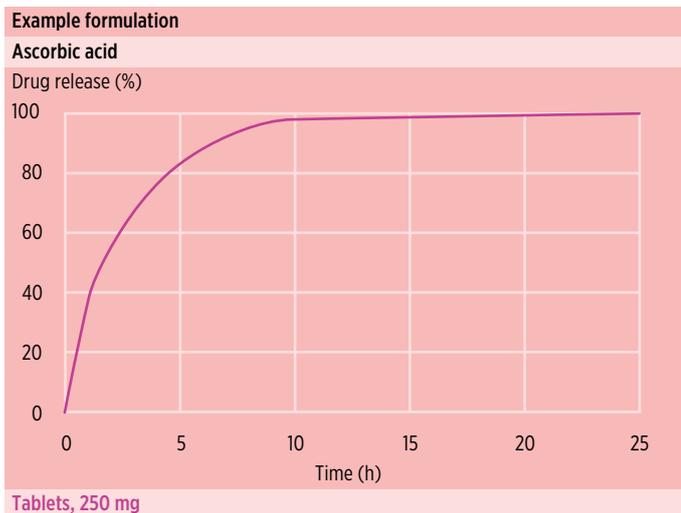


图17: 维生素C RetaLac<sup>®</sup>片在水中的相对药物释放, 溶出检测方法参照美国药典抗坏血酸片剂项下要求。直接压片, 所有试验重复6次。

### 包装和有效期

包装材料符合(EC) No. 1935/2004 和 21 CFR 174.175、176、177、178标准。稳定性试验根据 ICH 指南制定, 并在稳定性保障系统下实施。图18 为包装尺寸和材料、产品有效期总览。

包装和有效期			
RetaLac <sup>®</sup>			
	尺寸	材料	有效期
RetaLac <sup>®</sup>	12 kg	外包装塑料桶, 内包装PE-EVOH-PE	24 个月

图18: 美剂乐RetaLac<sup>®</sup>包装和有效期

## 参考文献

- [1] Colombo, P. (1993). Swelling-controlled release in hydrogel matrices for oral route. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 11: 37 – 57.
- [2] Shangraw, R. F. (1989). *Compressed Tablets by Direct Compression Granulation Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets, Vol.1*, Marcel Dekker, USA, 2nd ed: 195 – 246.
- [3] Guideline On Excipients In The Dossier For Application For Marketing Authorisation Of A Medicinal Product Doc. Ref. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006.
- [4] FlowRatex® Instruction Manual (2010). 28452 Constellation Road, Valencia, Ca. USA.
- [5] Siepmann, J., Streubel, A., Peppas, N. A. (2002). Understanding and predicting drug delivery from hydrophilic matrix tablets using the “sequential layer” model. *Pharmaceutical Research* 19: 306 – 314.
- [6] Blagoeva, R., and Nedev, A. (2006). Monolithic Controlled Delivery Systems: Part II Basic Mathematical Models. *Bioautomation* 5: 106 – 117.
- [7] Siepmann, J., Karrou, Y., Gehrke, M., Penz, F. K., Siepmann, F. (2013). Predicting drug release from HPMC/lactose tablets. *Int. J. Pharm.* 441: 826 – 834.
- [8] Siepmann, F., Karrou, Y., Gehrke, M., Penz, F. K., Siepmann, J. (2013). A Simple Mathematical Model Allowing for the Prediction of Drug Release from HPMC/lactose-based Controlled Release Matrix Tablets. Poster, AAPS.
- [9] Bogda, M. J. (2007). *Tablet Compression: Machine Theory, Design, and Process Troubleshooting*. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Ed. Swarbrick J., informa healthcare, New York, London: 3614.

美剂乐专家

**MEGGLE Group Wasserburg  
BG Excipients & Technology**  
Megglesstrasse 6-12  
83512 Wasserburg  
Germany

Phone +49 8071 73 476  
Fax +49 8071 73 320  
service.pharma@megggle.de  
www.megggle-pharma.com

*MEGGLE warrants that its products conform to MEGGLE's written specification and makes no other expressed or implied warranties or representations. For any specific usage, the determination of suitability of use or application of MEGGLE products is the sole responsibility of the user. The determination of the use, application, and compliance of this product with regard to any national, regional, or local laws and/or regulations is the sole responsibility of the user, and MEGGLE makes no representation with regards to same. Nothing herein shall be construed as a recommendation or license to use the product or any information that conflicts with any patent or intellectual property of MEGGLE or others and any such determination of use is the sole responsibility of the user.* © MEGGLE