

Validación prospectiva del proceso de fabricación de la doxiciclina DEF cápsulas

A. Zamanillo Sainz¹, M. Verón Moros², JM. Villarta Núñez-Cortés³, AA. Palencia Caro⁴, M. Gallego de Diego¹

Med Mil (Esp) 2005; 61 (4): 345-349

RESUMEN

Antecedentes y Objetivos. La doxiciclina es un antibiótico bacteriostático del grupo de las tetraciclinas, que actúa interfiriendo la síntesis proteica bacteriana. Se realiza el Desarrollo Farmacéutico del elaborado doxiciclina DEF cápsulas, para el que se diseñan los métodos de control más adecuados en el nuevo proceso de fabricación que se considera, según los estudios galénicos realizados, como el más idóneo, proponiéndose su escalado industrial para una validación prospectiva. Se dispone en producción de dos encapsuladoras de la misma marca y modelo. Se analiza la variable encapsuladora por su posible influencia como factor crítico en el proceso. **Lugar de realización.** Centro Militar de Farmacia de la Defensa (Madrid). **Material y métodos.** El lote, mezcla del principio activo y los excipientes seleccionados, se divide en dos partes iguales para producir el elaborado en las dos encapsuladoras. Se realizan los ensayos de uniformidad de masa, uniformidad de contenido y de disolución. Se comparan las medias para datos apareados de estas tres variables. **Resultados.** Todos los sublotos fabricados cumplen con las especificaciones de calidad de las Farmacopeas. Existen diferencias significativas en la masa de las cápsulas y en el ensayo de disolución. **Conclusión.** El proceso se considera validado ya que las cápsulas de doxiciclina en los sublotos cumplen con los requerimientos de calidad descritos en las farmacopeas. Para disminuir las posibles diferencias intralotes, se rediseña el proceso de tal forma que se puedan utilizar las dos encapsuladoras.

PALABRAS CLAVE: Doxiciclina, cápsulas, validación, proceso, farmacopeas.

INTRODUCCIÓN

La doxiciclina es un antibiótico bacteriostático del grupo de las tetraciclinas, que actúa interfiriendo la síntesis proteica bacteriana. Presenta un amplio espectro antibacteriano, incluyendo especies Gram positivos y Gram negativos, aeróbicas y anaeróbicas, espiroquetas, micoplasmas, clamidias, rickettsias, filarias y algunos grandes virus.

La doxiciclina está indicada para el tratamiento de infecciones causadas por cepas sensibles de los microorganismos tales como: Neumonía por *Mycoplasma*, infecciones genitourinarias¹⁻⁴, brucelosis⁵, tífus epidémico, psitacosis, fiebre de las montañas rocosas, fiebre Q^{6,7}, fiebre mediterránea, cólera⁸, leptospirosis^{9,10}, fiebre recurrente (transmitida por piojos o garrapatas), enfermedad de Lyme^{11,12}, filarías linfáticas producida por *Wuchereria Bancrofti*¹³.

La doxiciclina se puede considerar una alternativa acertada en el tratamiento del paludismo causado por *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina y profilaxis en áreas con resistencia a la mefloquina¹⁴.

El ántrax producido por *Bacillus anthracis* puede ocurrir en la forma cutánea, gastrointestinal o pulmonar, la forma pulmonar

puede ser usada como un agente de guerra biológico. Después de las apariciones en EEUU de infecciones de ántrax relacionadas con bioterrorismo, se desarrolló una guía específica elaborada por «USA Centers for Disease Control and Prevention» donde se recomendaba que la profilaxis post-exposición fuera con ciprofloxacino o doxiciclina durante 60 días¹⁵.

Para la tularemia causada por la bacteria *Francisella tularensis*, se han desarrollado recomendaciones para proteger a la población de la posible utilización como agente de guerra o de bioterrorismo donde el uso profiláctico de la doxiciclina o ciprofloxacino puede ser útil en el periodo siguiente a la exposición¹⁶.

La doxiciclina presenta una biodisponibilidad oral del 93%¹⁷. Se distribuye prácticamente por todos los tejidos. Difunde a través de las barreras placentaria y mamaria, pero muy poco a través de la meníngea (en ausencia de inflamación). Se une en un 80-95% a las proteínas plasmáticas¹⁸. Se metaboliza una pequeña parte en hígado y se elimina fundamentalmente por heces (50-80%) y orina (30%).

La doxiciclina está incluida como un nuevo elaborado en el peticitorio de Farmacia Militar¹⁹ en la forma farmacéutica de cápsulas de 100 mg en contenido activo, cuya fabricación se realizará en el Centro Militar de Farmacia de la Defensa (Madrid).

La validación hoy en día es una exigencia de calidad en la industria farmacéutica, constituye una actividad que conduce a la optimización y consistencia en los procesos y al aseguramiento de la calidad del producto final. La validación del proceso de fabricación comienza en la fase de Desarrollo Galénico del nuevo elaborado. Durante la validación prospectiva se estudian los factores críticos del proceso en el primer lote conformado a escala industrial, a partir de aquí se genera la documentación maestra del proceso de fabricación.

Cuando se desarrolla, se implanta y se valida un nuevo proceso de fabricación, este se debe revalidar con una periodicidad que

¹ Cte. Farmacéutico.

² Farmacéutica civil.

³ Tcol. Farmacéutico.

⁴ Estudiante de Farmacia. Personal Civil Laboral.

Centro Militar de Farmacia de la Defensa (CEMILFAR).

Dirección para correspondencia: Alejandro Zamanillo Sainz. Centro Militar de Farmacia de la Defensa. C/Embajadores N.º 75. 28012 Madrid. Tlf: 915273623. azamsai@oc.mde.es.

Recibido: 27 de julio de 2005.

Aceptado: 29 de noviembre de 2005.

varía dependiendo del proceso y del sistema de calidad, siempre y cuando no se produzca algún cambio significativo, el cual se tendrá que estudiar, documentar y en la mayoría de los casos volver a validar.

En la Industria Farmacéutica se producen muchas veces cambios que son inevitables, muchos de ellos serán forzados por situaciones no controladas y otros serán fruto de una idea de renovación y/o mejora de las instalaciones, métodos de control, equipos, etc. La existencia de cambios en sí misma no es negativa, siempre y cuando dispongamos de procedimientos adecuados para su control²⁰. En algunos casos necesitaremos volver a validar el proceso. La revalidación suministra evidencia de que los cambios en un proceso, ya sean voluntarios o involuntarios, no afectan negativamente ni a las características del proceso, ni a la calidad del producto. En ocasiones se pueden prever o puede ser interesante introducir estos cambios en el proceso durante la validación para evitarnos con posterioridad un control de cambios o una nueva validación.

El proceso de revalidación por cambios es necesario cuando en el proceso normal de fabricación existen cambios debidos a: Materias primas, equipo o sustituciones de piezas críticas de un equipo e instalaciones, material de acondicionamiento primario que previsiblemente afecte a la estabilidad del producto, diseño del proceso (tamaño del lote, tiempo de mezcla, temperatura), etc.

En las instalaciones del Centro Militar de Farmacia de la Defensa se realiza el Desarrollo Farmacéutico del nuevo elaborado en el que se diseñan los métodos de control más adecuados para el nuevo proceso de fabricación que se considera según los estudios galénicos como el más idóneo proponiéndose su escalado industrial para una validación prospectiva.

Para la producción de cápsulas de doxicilina este Centro dispone de dos encapsuladoras de la misma marca y modelo, aunque úni-

camente se ha previsto trabajar para este elaborado con una de ellas. Debido a la variabilidad en la propia producción, se podría plantear aumentar el ritmo de producción para poder satisfacer una demanda puntual del elaborado, por un aumento en el plan de producción anual o por algún ajuste técnico en la maquinaria etc. En esta variación de la producción del nuevo elaborado, se puede plantear como alternativa, ya sea como adición o sustitución en el uso, la utilización de una segunda encapsuladora.

Aunque «a priori» al ser similares las dos máquinas podríamos pensar que no afecta al proceso, se ha planteado realizar este estudio en la validación prospectiva previa para asegurar que la calidad del elaborado no sufre ningún tipo de modificación durante el proceso y que cumple con los requerimientos establecidos en la utilización indistinta de ambas encapsuladoras, optimizando de este modo los recursos humanos y materiales del Centro evitando la posible paralización de la actividad productiva.

MATERIAL Y MÉTODOS

El proceso para la fabricación de cápsulas de Doxiciclina, se realiza asegurándose que en todas las fases se cumplen unos requerimientos mínimos especificados en las Normas de Correcta Fabricación y que están debidamente documentados para poder así obtener productos con la calidad esperada. Las fases en las que se divide tecnológicamente el proceso de fabricación que proponemos son tamizado, mezclado, encapsulado y acondicionamiento primario (Fig. 1).

La tamización (tamiz n.º 20) de las materias primas se realiza con el fin de asegurar la ausencia de grumos o terrones en las materias primas pulverulentas a emplear, se mezclan durante 15 minutos los excipientes con el principio activo en mezcladora en bancada (Glatt). La mezcla obtenida se divide en dos partes alícuotas que se etiquetan como dos sublotes para realizar el estudio en las dos máquinas encapsuladoras (Zanasi LZ-64) con referencias M-21382 y M-21340.

Ambas máquinas se ajustan de forma que se obtengan cápsulas de peso y dosis especificada. Para esta validación se han utilizado tres lotes a escala piloto subloteados en dos partes iguales, para cada encapsuladora (Fig. 1). Se toman muestras de diferentes cápsulas por máquina y lote, para cuantificar el posible efecto en la calidad del elaborado según el tipo de encapsuladora.

Para su control se realizan los ensayos de uniformidad de masa, uniformidad de contenido y de disolución.

La uniformidad de masa se determina según indica la Real Farmacopea Española²¹ y consiste en pesar individualmente 20 cápsulas en balanza de precisión (Mettler Toledo AG204) escogidas al azar. Este ensayo se realiza por duplicado en todos los sublotes.

El ensayo de disolución se realiza según el método de Farmacopea Americana²², donde se determina la cantidad del activo liberado y disuelto de la cápsula, comparándola con una solución patrón de doxiciclina hclato transcurridos 60 minutos. Este ensayo se realiza en un baño (Hanson SR8 Plus-72-PBX) con las siguientes condiciones: Paletas; Medio de disolución: Ácido clorhídrico 0,01N; Volumen del medio de disolución: 900 ml; Temperatura del medio de disolución: $37 \pm 0,5$ °C; Velocidad de rotación: 75 ± 3 rpm; Tiempo del ensayo: 60 minutos y Método de cuantificación: Espectrofotometría UV a 268 ± 1 nm (Hewlett Packard

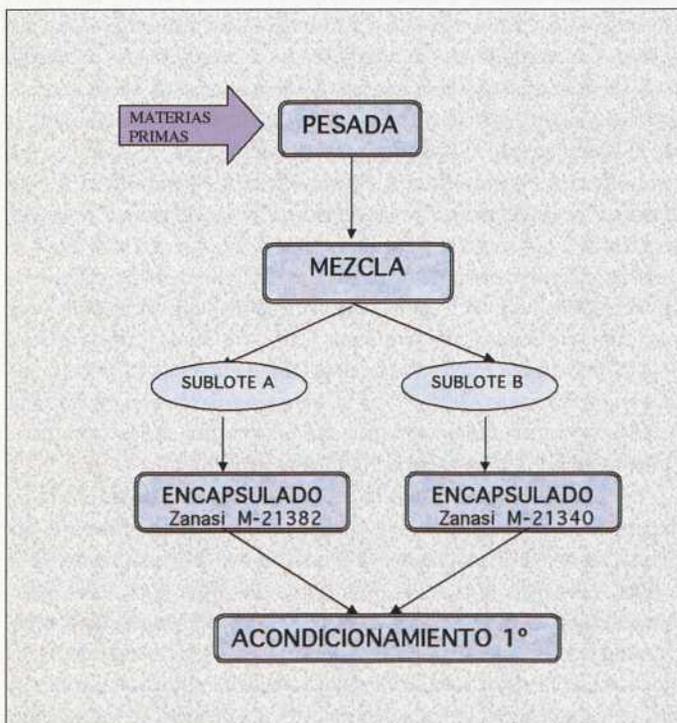


Figura 1: Diagrama de fases en la producción de doxiciclina DEF cápsulas.

Validación prospectiva del proceso de fabricación de la doxiciclina DEF cápsulas

Tabla I. Datos descriptivos de la masa de las cápsulas de doxiciclina

LOTE		ESTADÍSTICOS	
Masa (g) cápsula encapsuladora 21382	X-01	Media	,21195
		Intervalo de confianza (95%) de la media	Límite inferior ,20982 Límite superior ,21409
		Mediana	,21105
		Desviación estándar	,006679
X-02	Media	,21348	
	Intervalo de confianza (95%) de la media	Límite inferior ,21348 Límite superior ,21594	
	Mediana	,21500	
	Desviación estándar	,007699	
X-03	Media	,21500	
	Intervalo de confianza (95%) de la media	Límite inferior ,21297 Límite superior ,21703	
	Mediana	,21450	
	Desviación estándar	,006353	
Masa (g) cápsula encapsuladora 21340	X-01	Media	,20953
		Intervalo de confianza (95%) de la media	Límite inferior ,20867 Límite superior ,21038
		Mediana	,21000
		Desviación estándar	,002670
X-02	Media	,20965	
	Intervalo de confianza (95%) de la media	Límite inferior ,20817 Límite superior ,21113	
	Mediana	,21000	
	Desviación estándar	,004616	
X-03	Media	,20890	
	Intervalo de confianza (95%) de la media	Límite inferior ,20762 Límite superior ,21018	
	Mediana	,20800	
	Desviación estándar	,003992	

8453/G1103). Este ensayo se realiza también por duplicado en los seis sublotes.

La determinación de la uniformidad de contenido se realiza por cromatografía líquida de alta presión (Agilent modelo 1100) para identificar y cuantificar el principio activo que forma parte del producto terminado. El aparato consta de un compartimento para el receptáculo de las fases móviles, bomba cuaternaria, desgasificador de vacío, inyector automático, horno de columna, detector UV-VIS de longitud de onda variable y estación de trabajo Vectra XM para adquisición y tratamiento de datos con algoritmo de integración. El método consiste en inyectar un volumen de muestra de un patrón de Doxiciclina Hiclato y de la muestra a analizar del producto terminado. Ambos se someterán a unas condiciones cromatográficas de un flujo de 1,0 ml/minuto, 254 nm de longitud de onda para el detector UV-Vis, ajustado el inyector a 20 µl, 60 °C de temperatura y 200 bares de presión. La fase estacionaria es una columna de 150 cm de longitud y 4,6 mm de diámetro rellena con copolímero de estireno divinilbenceno rígido de 8 µm de tamaño para cromatografía (PLRP-S). El activo se detecta a la longitud de onda determinada obteniéndose un cromatograma que se integrará para determinar la relación entre áreas proporcionales a la concentración del activo. Este ensayo se realiza también por triplicado para cada sublote.

Tabla II. Datos descriptivos del porcentaje de disolución de las cápsulas de doxiciclina

LOTE		ESTADÍSTICOS	
Doxiciclina disuelta (%) encapsuladora 21382	X-01	Media	88,8025
		Intervalo de confianza (95%) de la media	Límite inferior 87,9147 Límite superior 89,6903
		Mediana	88,7700
		Desviación estándar	1,39728
X-02	Media	88,0017	
	Intervalo de confianza (95%) de la media	Límite inferior 87,1838 Límite superior 88,8195	
	Mediana	88,4300	
	Desviación estándar	1,28716	
X-03	Media	87,0600	
	Intervalo de confianza (95%) de la media	Límite inferior 86,5682 Límite superior 87,5518	
	Mediana	87,2600	
	Desviación estándar	,77401	
Doxiciclina disuelta (%) encapsuladora 21340	X-01	Media	89,1767
		Intervalo de confianza (95%) de la media	Límite inferior 88,3172 Límite superior 90,0361
		Mediana	89,3100
		Desviación estándar	1,35266
X-02	Media	88,1675	
	Intervalo de confianza (95%) de la media	Límite inferior 87,3658 Límite superior 88,9692	
	Mediana	88,4550	
	Desviación estándar	1,26182	
X-03	Media	88,4467	
	Intervalo de confianza (95%) de la media	Límite inferior 87,9892 Límite superior 88,9041	
	Mediana	88,2700	
	Desviación estándar	,71993	

Se realiza descripción de datos cuantitativos de la masa de las cápsulas, del porcentaje de doxiciclina disuelto a los 60 minutos y de la valoración de doxiciclina en los tres lotes y con las dos encapsuladoras, comparándose las medias para datos apareados de estas tres variables con el programa estadístico SPSS 11.0.

RESULTADOS

En las tablas I, II y III se muestran los datos descriptivos de la masa de las cápsulas de doxiciclina, el porcentaje de disolución del activo a los 60 minutos y la uniformidad de contenido de la doxiciclina.

En la tabla I se observa una cierta desviación de la masa media de las cápsulas. Las cápsulas producidas con la encapsuladora Zanasi M-21382 tienen una masa superior que la producidas con la Zanasi M-21340, siendo esta diferencia significativa en los tres lotes estudiados y en el global (Tabla IV). En cuanto al ensayo de disolución, se muestra que el porcentaje de disolución es superior (Tabla 2) con la encapsuladora Zanasi M-21340, existiendo diferencias significativas en un lote y en el global de los tres lotes (tabla 4). Respecto a la uniformidad de contenido, no existe diferencia (Tabla 4) en la valoración de doxiciclina entre las dos encapsuladoras.

Tabla III. Datos descriptivos de la uniformidad de contenido de las cápsulas de doxiciclina

LOTE		ESTADÍSTICOS	
Valoración doxiciclina hiclato (%) encapsuladora LZ 21382	X-01	Media	98,3400
		Intervalo de confianza (95%) de la media	Límite inferior 97,7937 Límite superior 98,8863
	X-02	Media	98,4000
		Intervalo de confianza (95%) de la media	Límite inferior 97,9707 Límite superior 98,8293
X-03	Media	98,3033	
	Intervalo de confianza (95%) de la media	Límite inferior 98,1713 Límite superior 98,4354	
Valoración doxiciclina hiclato (%) encapsuladora LZ 21340	X-01	Media	97,8317
		Intervalo de confianza (95%) de la media	Límite inferior 97,4147 Límite superior 98,2487
	X-02	Media	98,1800
		Intervalo de confianza (95%) de la media	Límite inferior 97,3839 Límite superior 98,9761
X-03	Media	98,4067	
	Intervalo de confianza (95%) de la media	Límite inferior 98,0918 Límite superior 98,7215	
		Mediana	98,2800
		Desviación estándar	,12580
		Mediana	97,8350
		Desviación estándar	,12580
		Mediana	98,4550
		Desviación estándar	,3004

DISCUSIÓN

Todos los sublotos fabricados cumplen con los requerimientos y especificaciones de calidad de las Farmacopeas. En ningún sublote hay más de dos cápsulas que estén fuera del rango de la masa media de 20 cápsulas ± 10%²¹, el porcentaje de disolución es superior al 85% de doxiciclina etiquetada a los 60 minutos²² y la media de la uniformidad de contenido de la doxiciclina se encuentra entre el 95 y 105%²³. El proceso se puede considerar validado, ya que en los seis sublotos, las cápsulas de doxiciclina cumplen con las especificaciones de calidad.

Aunque las dos encapsuladoras producen cápsulas de doxiciclina que cumplen con los requerimientos establecidos, el análisis estadístico muestra diferencias significativas en la masa y en el porcentaje disuelto de las cápsulas de doxiciclina producidas entre las dos encapsuladoras. Estas diferencias demuestran que la variable encapsuladora, a pesar de su similitud, influye mucho más en el proceso de lo que se esperaba.

Para asegurar la homogeneidad en los lotes fabricados se propone, que aunque se pueda utilizar las dos máquinas en la producción de cápsulas de doxiciclina, cada encapsuladora produzca lotes independientes sin que pueda haber mezclado de cápsulas procedentes de distintas máquina.

Tabla IV. Comparación de las medias de la masa, porcentaje de disolución y uniformidad de contenido de las cápsulas de doxiciclina.

Uniformidad de contenido			
LOTE	N	DIFERENCIA DE LA MEDIA (I.C. DE LA DIFERENCIA) *	GRADO DE SIGNIFICACIÓN
X=1	6	0,51 **	p>0,05
X=2	6	0,22 **	p>0,05
X=3	6	-0,13 **	p>0,05
Tres lotes	18	0,21 **	p>0,05
Ensayo de disolución			
LOTE	N	DIFERENCIA DE LA MEDIA (I.C. DE LA DIFERENCIA) *	GRADO DE SIGNIFICACIÓN
X=1	12	-0,37 **	p>0,05
X=2	12	-0,16 **	p>0,05
X=3	12	-1,4 (-2,003; -0,769)	P<0,05
Tres lotes	36	-0,64 (-1,075; -0,209)	P<0,05
Masa			
LOTE	N	DIFERENCIA DE LA MEDIA (I.C. DE LA DIFERENCIA) *	GRADO DE SIGNIFICACIÓN
X=1	40	0,002 (0,00037; 0,00449)	P<0,05
X=2	40	0,003 (0,00054; 0,00711)	P<0,05
X=3	40	0,006 (0,00373; 0,00847)	P<0,05
Tres lotes	120	0,004 (0,00262; 0,00561)	P<0,05

* Intervalo para un 95% de confianza de la diferencia de la media.

** Incluye el valor 0.

BIBLIOGRAFÍA

- Kilic D, Basar MM, Kaygusuz S, Yilmaz E, Basar H, Batislam E. Prevalence and treatment of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, and Mycoplasma hominis in patients with non-gonococcal urethritis. Jpn J Infect Dis. 2004; 57: 17-20.
- Lau CY, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. Sex Transm Dis. 2002; 29: 497-502.
- Heinonen PK, Teisala K, Punnonen R, Aine R, Lehtinen M, Miettinen A, Paavonen J. Treating pelvic inflammatory disease with doxycycline and metronidazole or penicillin and metronidazole. Genitourin Med. 1986; 62: 235-9.

Validación prospectiva del proceso de fabricación de la doxiciclina DEF cápsulas

- Thorpe EM Jr, Stamm WE, Hook EW 3rd, Gall SA, Jones RB, Henry K, Whitworth G, Johnson RB. Chlamydial cervicitis and urethritis: single dose treatment compared with doxycycline for seven days in community based practises. *Genitourin Med.* 1996; 72: 93-7.
- Solera J, Geijo P, Largo J, Rodriguez-Zapata M, Gijon J, Martinez-Alfaro E, Navarro E, Macia MA; Grupo de Estudio de Castilla-la Mancha de Enfermedades Infecciosas. A randomized, double-blind study to assess the optimal duration of doxycycline treatment for human brucellosis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:1776-82.
- Kagawa FT, Wehner JH, Mohindra V. Q fever as a biological weapon. *Semin Respir Infect.* 2003;18:183-95.
- Marrie TJ. *Coxiella burnetii* pneumonia. *Eur Respir J.* 2003; 21: 713-9.
- Bhattacharya SK. An evaluation of current cholera treatment. *Expert Opin Pharmacother.* 2003; 4: 141-6.
- Suputtamongkol Y, Niwattayakul K, Suttinont C, Losuwanaluk K, Limpaboon R, Chierakul W, Wuthiekanun V, Triengrim S, Chenchittikul M, White NJ. An open, randomized, controlled trial of penicillin, doxycycline, and cefotaxime for patients with severe leptospirosis. *Clin Infect Dis.* 2004 Nov 15; 39: 1417-24.
- Edwards CN, Levett PN. Prevention and treatment of leptospirosis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2004; 2: 293-8.
- Eppes SC. Diagnosis, treatment, and prevention of Lyme disease in children. *Pediatr Drugs.* 2003; 5(6): 363-72.
- Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, Dornbush R, Singh B, Nadelman RB. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003 6; 138: 697-704.
- Taylor MJ, Makunde WH, McGarry HF, Turner JD, Mand S, Hoerauf A. Macroliticidal activity after doxycycline treatment of *Wuchereria bancrofti*: a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005; 365: 2116-21
- Danis M, Legros F, Brousse G; Groupe de travail permanent du Conseil superieur d'hygiene publique de France. Malaria chemoprophylaxis in 2005: new policy, new drugs *Rev Prat.* 2005; 55: 849-61.
- Brook I.T. The prophylaxis and treatment of anthrax. *Int J Antimicrob Agents.* 2002; 20: 320-5.
- Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Fine AD, Friedlander AM, Hauer J, Layton M, Lillibridge SR, McDade JE, Osterholm MT, O'Toole T, Parker G, Perl TM, Russell PK, Tonat K; Working Group on Civilian Biodefense. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management *JAMA.* 2001; 285: 2763-73.
- Goodman & Gilman. *Las bases Farmacológicas de la Terapéutica.* McGraw-Hill-InterAmericana. Novena Edición. 1996.
- Martindale. *Guía completa de consulta Fármaco-terapéutica.* Pharma Editores S.L. 1.ª Edición 2003.
- Orden Ministerial 53/2004, de 18 de marzo, por la que se establece el Petitorio de Farmacia del Ministerio de Defensa. *Boletín Oficial de Defensa* n.º 63, de 31 de marzo.
- Grupo de Trabajo AEFI Catalana. Control de cambios. Introducción y conceptos generales. *Industria Farmacéutica.* 115 Septiembre/Octubre. 2004.
- Real Farmacopea Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Segunda Edición 2002.
- The United States Pharmacopeia 27 & The National Formulary 22. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2004.
- British Pharmacopoeia. The Stationery Office for the Department of Health. 2004.