
**Traitement aseptique des produits
de santé —**

**Partie 1:
Exigences générales**

*Aseptic processing of health care products —
Part 1: General requirements*
(standards.iteh.ai)

[ISO 13408-1:1998](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d08c7c5e-a0f0-47b0-a398-98e6858ddf8/iso-13408-1-1998)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d08c7c5e-a0f0-47b0-a398-98e6858ddf8/iso-13408-1-1998>



Sommaire

	Page
1	1
2	1
3	5
4	5
5	7
6	8
7	9
8	10
9	11
10	12
11	13
12	13
13	14
14	14
15	16
16	16
17	17
18	25
19	26
20	27
21	28
Annexe A (informative) Calculs du taux de dérivation de la contamination pour un nombre donné d'unités utilisées pour les répartitions simulées avec des milieux de culture	32
Annexe B (informative) Bibliographie	35

© ISO 1998

Droits de reproduction réservés. Sauf prescription différente, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite ni utilisée sous quelque forme que ce soit et par aucun procédé, électronique ou mécanique, y compris la photocopie et les microfilms, sans l'accord écrit de l'éditeur.

Organisation internationale de normalisation
Case postale 56 • CH-1211 Genève 20 • Suisse
Internet iso@iso.ch

Imprimé en Suisse

Avant-propos

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation (comités membres de l'ISO). L'élaboration des Normes internationales est en général confiée aux comités techniques de l'ISO. Chaque comité membre intéressé par une étude a le droit de faire partie du comité technique créé à cet effet. Les organisations internationales, gouvernementales et non gouvernementales, en liaison avec l'ISO participent également aux travaux. L'ISO collabore étroitement avec la Commission électrotechnique internationale (CEI) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

Les projets de Normes internationales adoptés par les comités techniques sont soumis aux comités membres pour vote. Leur publication comme Normes internationales requiert l'approbation de 75 % au moins des comités membres votants.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.itih.ai)

La Norme internationale ISO 13408-1 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 198, *Stérilisation des produits de santé*.

L'ISO 13408 comprend les parties suivantes, présentées sous le titre général *Traitement aseptique des produits de santé*:

<https://standards.itih.ai/catalog/standards/sist/d08c7c5e-a0f0-47b0-a398-98e6858ddf8/iso-13408-1-1998>

- *Partie 1: Exigences générales*
- *Partie 2: Filtration¹⁾*
- *Partie 3: Lyophilisation¹⁾*
- *Partie 4: Stérilisation et nettoyage in situ¹⁾*
- *Partie 5: Traitement aseptique des dispositifs médicaux solides*
- *Partie 6: Technologies des isolateurs de barrière*

Les annexes A et B de la présente partie de l'ISO 13408 sont données uniquement à titre d'information.

1) Ces sujets sont traités de manière normative et informative dans la partie 1 de l'ISO 13408 en attendant que les parties complémentaires plus détaillées de l'ISO 13408 aient été approuvées et publiées. Il est prévu de supprimer les articles correspondants de la présente partie 1 dès que les Normes internationales susmentionnées auront été approuvées.

Introduction

Les produits de santé étiquetés «stériles» doivent être préparés selon des méthodes appropriées et validées. L'ISO/TC 198 a élaboré des normes relatives à la stérilisation terminale des produits de santé par irradiation (ISO 11137), par chaleur humide (ISO 11134), par agents stérilisants chimiques liquides (ISO 14160) et par oxyde d'éthylène (ISO 11135). Lorsqu'un produit de santé doit être stérile et ne peut subir de stérilisation terminale, le traitement aseptique peut constituer une autre solution. Il existe deux situations distinctes dans lesquelles une méthode aseptique peut être utilisée:

- a) la préparation et le remplissage aseptiques des solutions;
- b) la manutention, le transfert et l'emballage aseptiques des produits solides ne pouvant être soumis à la stérilisation terminale dans leurs récipients définitifs.

Le traitement aseptique nécessite la prêterilisation de toutes les parties ou de tous les composants du produit entrant directement en contact avec le produit rempli de façon aseptique. Le produit est traité dans un environnement contrôlé, dans lequel les charges microbiennes et particulières sont maintenues à des niveaux définis et où l'intervention humaine est limitée au minimum.

Le traitement aseptique est un procédé rigoureux et exigeant. Afin de garantir un produit fini stérile, les fabricants emploient des systèmes validés, du personnel formé de façon adéquate, un environnement contrôlé et des modes opératoires systématiques convenablement documentés.

Alors que la stérilisation terminale implique l'utilisation d'un procédé de létalité connue, la garantie de stérilité liée à un traitement aseptique peut uniquement être déduite puisque les installations, l'équipement et le personnel représentent autant de facteurs associés à ce procédé. Il convient que des données sur le développement du produit soient disponibles afin de garantir, au terme du traitement aseptique, le maintien de la stérilité à l'aide du récipient et/ou du système de fermeture.

Les éléments principaux à prendre en considération dans le traitement aseptique comprennent:

- a) la formation du personnel;
- b) les plans et les spécifications relatifs aux bâtiments, aux équipements et aux installations;
- c) les programmes de surveillance de l'environnement particulière et microbien;
- d) les systèmes pour l'eau, la vapeur, l'air et les autres gaz de traitement;

- e) les descriptions et les modes opératoires concernant les opérations de fabrication, y compris les personnes, les matières, le flux des matières, la préparation des solutions et les critères d'acceptation associés;
- f) l'utilisation et la validation des procédés de stérilisation, y compris les pratiques de désinfection;
- g) les méthodes de validation et les exigences pour les données relatives à la répartition simulée avec des milieux de culture, ainsi qu'aux récipients et aux systèmes de fermeture;
- h) les pratiques concernant les critères d'acceptation, les rapports d'enquête et les décisions d'autorisation/de rejet.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 13408-1:1998](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d08c7c5e-a0f0-47b0-a398-98e6858ddf8/iso-13408-1-1998)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d08c7c5e-a0f0-47b0-a398-98e6858ddf8/iso-13408-1-1998>

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 13408-1:1998

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d08c7c5e-a0f0-47b0-a398-98e6858ddf8/iso-13408-1-1998>

Traitement aseptique des produits de santé —

Partie 1: Exigences générales

1 Domaine d'application

La présente partie de l'ISO 13408 spécifie des exigences générales et propose des lignes directrices en matière de méthodes, de programmes et de modes opératoires pour la validation et le contrôle de produits de santé soumis à un traitement aseptique.

La présente partie de l'ISO 13408 comprend des exigences et des lignes directrices relatives au domaine général du traitement aseptique.

NOTE Les parties ultérieures de l'ISO 13408 aborderont des sujets spécifiques liés au traitement aseptique, comprenant notamment des informations descriptives détaillées portant sur les divers procédés et méthodes spécialisés de filtration, de lyophilisation, de stérilisation in situ, de nettoyage in situ, sur la technique des isolateurs, ou sur les dispositifs médicaux solides.

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d08c7c5e-a0f0-47b0-a398->

La présente partie de l'ISO 13408 n'est pas destinée à remplacer ou à annuler des prescriptions réglementaires nationales telles que les «bonnes pratiques de fabrication» (GMP) et/ou les prescriptions rassemblées dans des recueils, qui relèvent des juridictions nationales ou régionales particulières.

2 Définitions

Pour les besoins de la présente partie de l'ISO 13408, les définitions suivantes s'appliquent.

2.1

niveau d'action

(surveillance de l'environnement) niveau microbien ou particulaire défini, qui exige, en cas de dépassement, une réaction ou une mesure correctrice immédiate

2.2

niveau d'action

(répartition simulée avec des milieux de culture) niveau ou nombre défini d'unités positives remplies de milieux de culture, qui exigent, en cas de dépassement, une enquête sur l'origine de ce phénomène et une mesure correctrice

2.3

niveau d'alerte

(surveillance de l'environnement) niveau microbien ou particulaire défini, qui donne les signaux prématurés d'un éventuel écart par rapport aux conditions normales d'exploitation, qui toutefois ne constitue pas nécessairement un motif pour prendre des mesures correctrices définitives, mais peut exiger une enquête de suivi

2.4**niveau d'alerte**

(répartition simulée avec des milieux de culture) niveau ou nombre défini d'unités positives remplies de milieux de culture, dont il convient de rechercher l'origine, mais qui ne constitue pas nécessairement un motif pour prendre des actions correctrices

2.5**remplissage aseptique**

partie du traitement aseptique au cours de laquelle un produit préréprouvé est rempli et/ou emballé dans des récipients stériles, avant d'être hermétiquement clos

2.6**chaîne de remplissage aseptique**

structure ou dispositif de fabrication dans lequel les récipients recevant le produit et/ou les dispositifs sont remplis aseptiquement

NOTE En général, la chaîne de remplissage aseptique est conçue de façon à permettre le remplissage linéaire des récipients et/ou des dispositifs recevant le produit, d'où le terme de «chaîne».

2.7**traitement aseptique**

remplissage aseptique des récipients et/ou des dispositifs contenant le produit dans un environnement contrôlé et dans lequel l'alimentation en air, les matériaux, l'équipement et le personnel sont définis afin de maintenir la contamination microbienne et particulaire à des niveaux acceptables

2.8**zone de traitement aseptique
APA**

environnement contrôlé destiné au traitement aseptique et composé de plusieurs zones dans lesquelles l'alimentation en air, les matériaux, l'équipement et le personnel sont définis afin de maintenir la contamination microbienne et particulaire à des niveaux acceptables

[ISO 13408-1:1998](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d08c7c5e-a0f0-47b0-a398-98e6858ddfe8/iso-13408-1-1998)

2.9**dossier de lot de fabrication**

documentation relative à la fabrication d'un lot ou d'un groupe de produits conformément à la méthode de fabrication définie et aux spécifications d'assurance qualité

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d08c7c5e-a0f0-47b0-a398-98e6858ddfe8/iso-13408-1-1998>

2.10**biocharge**

population de micro-organismes viables présents sur ou dans un produit de santé ou sur un emballage avant sa stérilisation

2.11**biocharge**

population de micro-organismes viables présents sur les matériaux et les équipements introduits dans une APA

2.12**indicateur biologique**

micro-organisme traçable jusqu'à une collection de cultures reconnue, présentant une résistance connue à la stérilisation et utilisé pour développer et/ou valider un procédé de stérilisation

NOTE Les micro-organismes sont fréquemment utilisés avec un support de germes, matériau sur lequel les organismes d'essai sont déposés.

2.13**configuration du récipient**

désigne toujours la même conception de récipient, quelle que soit sa capacité

NOTE Les produits soumis à un traitement aseptique n'étant pas tous conditionnés en récipients, la présente partie de l'ISO 13408 mentionne également le terme «configuration du récipient/du produit».

2.14**zone critique de traitement**

emplacement de la zone de traitement aseptique dans laquelle le produit et les surfaces de contact avec le produit sont exposés à l'environnement

NOTE Les manipulations aseptiques pratiquées dans une zone critique de traitement peuvent comprendre des opérations aseptiques de raccordement, de remplissage et de fermeture.

2.15**surface critique**

surface située dans la zone critique de traitement, à proximité immédiate du lieu où s'effectuent les opérations aseptiques et qui présente un risque potentiel pour le produit

2.16**pression atmosphérique différentielle**

différence de pression dans ou entre des chambres ou zones

2.17**désinfectant**

agent chimique ou physique qui inactive les micro-organismes à l'état végétatif, mais pas nécessairement les spores hautement résistantes

2.18**flore environnementale****souche environnementale**

micro-organismes présents dans les environnements de traitement ou de fabrication ou qui en sont isolés

2.19**filtre à gaz**

matériau poreux placé dans des canalisations de gaz comprimé, destiné à extraire les particules non viables et/ou viables des courants gazeux entrant directement ou indirectement en contact avec un produit

2.20**produit de santé**

dispositif médical, produit médicamenteux (pharmaceutique et biologique) et produit de diagnostic in vitro

2.21**filtre particulaire à haut pouvoir d'arrêt****filtre HEPA**

matrice ayant un rendement/pouvoir d'arrêt d'au moins 99,97 %, soit un maximum de 0,03 % de particules passantes de 0,3 µm de diamètre provenant d'un DOP généré à chaud ou d'un autre aérosol spécifié

2.22**flux d'air laminaire**

flux d'air dont les différentes veines s'écoulent à vitesses uniformes suivant des trajectoires parallèles

NOTE Le flux d'air laminaire est fréquemment utilisé dans les enceintes et hottes d'essai.

cf. **flux d'air unidirectionnel** (2.33)

2.23**répartition simulée avec des milieux de culture**

méthode d'évaluation d'un procédé aseptique, utilisant un milieu de culture pour microbiologie

NOTE «Répartition simulée avec des milieux de culture» est considéré comme synonyme d'essai de simulation de procédé, répartition simulée de produits, opération de remplissage simulée, essais avec bouillon, répartition simulée avec des bouillons, etc.

2.24**autres zones de traitement**

zones de traitement, autres que les zones critiques de traitement, dans lesquelles les produits de santé ne sont pas exposés à l'environnement

iTeh STANDARD PREVIEW

(standards.iteh.ai)

ISO 13408-1:1998

[https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d08c7c5e-a0f0-47b0-a398-](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d08c7c5e-a0f0-47b0-a398-98c695811f59/iso-13408-1-1998)

[98c695811f59/iso-13408-1-1998](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d08c7c5e-a0f0-47b0-a398-98c695811f59/iso-13408-1-1998)

NOTE Ces zones incluent les zones de regroupement provisoire, de transport et d'entreposage des composants, récipients et produits en vrac stérilisés placés dans des réceptacles protégés; des zones de déchargement autoclavées; des chambres de traitement d'où les zones critiques sont accessibles.

2.25

surface de contact avec le produit

surface entrant en contact avec un produit stérilisé, des récipients ou des fermetures

2.26

filtre stérilisant

matériau poreux d'une taille nominale inférieure ou égale à 0,22 µm, capable de retenir un nombre défini de micro-organismes au moyen d'essais d'épreuve définis et dans des conditions définies

2.27

qualification

procédure scientifique documentée appliquée par le fabricant des produits de santé pour assurer la fiabilité et l'aptitude de l'équipement et/ou des procédés, avant approbation pour leur usage en fabrication

NOTE La qualification de l'équipement et/ou des procédés inclut généralement la qualification de l'installation, la qualification opérationnelle et la qualification de la performance.

2.27.1

qualification de l'installation

procédure qui démontre que l'unité ou le procédé soumis à l'essai est étalonné et conforme à l'ensemble des critères de conception et des normes de sécurité applicables

2.27.2

qualification opérationnelle

procédure qui démontre que l'équipement et/ou le procédé fonctionnent comme prévu, que les modes opératoires existants décrivent le fonctionnement de l'équipement et que le personnel a été formé pour assurer la mise en place, le fonctionnement et l'entretien de l'équipement

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d08c7c5e-a0f0-47b0-a398-98e6858ddf8/iso-13408-1-1998>

2.27.3

qualification de la performance

procédure qui vise notamment à mettre le système à l'épreuve pour prouver son efficacité et sa reproductibilité

2.28

équipe

période de travail ou de production prévue, en général inférieure à 12 h, effectuée par un seul groupe défini de travailleurs

2.29

stérile

état de ce qui est exempt de micro-organismes viables

NOTE En pratique, l'absence totale de micro-organismes ne peut être prouvée.

cf. **stérilisation** (2.30)

2.30

stérilisation

procédé validé utilisé pour faire en sorte qu'un produit soit exempt de micro-organismes viables

NOTE Le nombre de micro-organismes survivant à un procédé de stérilisation peut être exprimé en termes de probabilité. Bien que la probabilité puisse être réduite à un très faible niveau, elle ne peut jamais être ramenée à zéro.

2.31

zone d'appoint en dehors de la zone de traitement aseptique

zone à environnement contrôlé, non comprise dans la zone de traitement aseptique, ni dans les zones critiques de traitement ou autres zones de traitement

2.32**stérilisation terminale**

procédé par lequel un produit est stérilisé dans son récipient final et qui permet de mesurer et d'évaluer une létalité microbienne quantifiable

2.33**flux d'air unidirectionnel**

flux d'air s'écoulant dans un seul sens et qui peut ou non comporter différentes veines s'écoulant à des vitesses uniformes suivant des trajectoires parallèles

cf. **flux d'air laminaire** (2.22)

2.34**évent filtrant**

matériau poreux capable d'extraire des particules viables et non viables des gaz traversant un réceptacle clos

3 Systèmes de management de la qualité

Un système de management de la qualité, adapté à la nature des opérations, doit être mis en place pour assurer le contrôle de l'ensemble des activités affectant le traitement aseptique. Il convient que le système de management de la qualité soit conforme aux prescriptions de l'ISO 9001 et/ou de l'ISO 9002, sauf si de «bonnes pratiques de fabrication» nationales, régionales ou internationales (par exemple les «bonnes pratiques de fabrication» définies par l'Organisation mondiale de la santé) prévalent.

NOTE 1 L'ISO 9000-1 présente les lignes directrices pour la sélection d'un modèle approprié.

NOTE 2 Outre les spécifications du produit, des composants et du procédé, le système de management de la qualité peut inclure des spécifications et des modes opératoires écrits pour:

- a) les conditions environnementales dans la zone de traitement aseptique (APA);
- b) le nettoyage et la désinfection de l'APA;
- c) la stérilisation du produit, de l'équipement, du récipient et du système de fermeture;
- d) le traitement aseptique des produits en vrac, par exemple la lyophilisation, la cristallisation aseptique, le séchage des poudres, etc.;
- e) l'introduction d'articles dans la zone de traitement aseptique ou dans la zone critique de traitement;
- f) les vêtements de travail du personnel;
- g) les essais et l'évaluation en cours de traitement;
- h) la formation des opérateurs et des techniciens;
- i) les pratiques concernant la maîtrise des modifications;
- j) la validation.

4 Personnel

4.1 Gestion du personnel

4.1.1 Des procédures documentées sur le traitement aseptique, y compris sur la formation et le suivi du personnel en fonction de critères définis, doivent être établis et mis en œuvre.

4.1.2 L'efficacité des procédures définies doit être évaluée à intervalles déterminés.

4.1.3 La direction de l'entreprise doit prendre en charge la formation requise pour assurer la qualification du personnel et lui permettre d'avoir accès à l'APA, tel que défini en 4.2.

4.2 Formation à la qualification APA

4.2.1 Tout membre du personnel pénétrant dans l'APA doit avoir les qualifications requises fondées sur une formation concluante telle que décrite en 4.2.2 et 4.2.3. La formation aux diverses disciplines et activités est normalement adaptée aux fonctions et aux connaissances du personnel.

4.2.2 Les problèmes de respect des règles par le personnel doivent être traités dans le programme de formation des employés. L'ensemble du personnel travaillant dans l'APA, y compris les contrôleurs et l'équipe de maintenance, doit être formé dans les domaines suivants:

- a) l'hygiène personnelle, par exemple lavage et désinfection des mains;
- b) les règles concernant le maquillage et le port de bijoux;
- c) les techniques aseptiques; par exemple, les employés travaillant dans l'APA doivent éviter:
 - 1) tous mouvements ou contacts inutiles avec les surfaces critiques;
 - 2) tous mouvements ou toutes conversations inutiles pouvant générer des particules ou créer des turbulences;
 - 3) de tendre le bras au-dessus de récipients ouverts, de produits ou composants exposés;
 - 4) de bloquer le flux d'air au-dessus des surfaces critiques;
- d) les grands principes de la microbiologie;
- e) les modes opératoires en matière d'habillement (voir article 9);
- f) la fabrication de produits stériles à l'intérieur de l'APA;
- g) les procédures d'urgence garantissant la sécurité des produits, par exemple panne du système de ventilation contrôlée, panne d'électricité, etc.

4.2.3 Les autres membres du personnel, y compris le personnel d'encadrement et les autres catégories de personnel des services Assurance qualité/Contrôle qualité, ayant besoin d'accéder temporairement à l'APA, doivent toujours être accompagnés d'une personne formée et qualifiée conformément à 4.2.2 et doivent être formés aux aspects essentiels suivants:

- a) l'hygiène personnelle;
- b) les règles concernant le maquillage et le port de bijoux;
- c) les éléments essentiels des techniques aseptiques;
- d) les grands principes de la microbiologie;
- e) les modes opératoires en matière d'habillement.

Si, par suite de contraintes spéciales dues à l'APA en question, ces règles ne peuvent pas être respectées, ces personnes doivent être étroitement encadrées par du personnel expérimenté.

4.2.4 La formation et son évaluation doivent être documentées.

4.2.5 Tous les membres du personnel participant directement au remplissage ou à la fabrication de produits stériles dans les zones critiques de traitement doivent avoir pris part, au moins une fois par an, à une répartition simulée avec des milieux de culture répondant aux exigences de la présente partie de l'ISO 13408.

4.2.6 Avant d'être autorisé à participer à des opérations dans des zones critiques de traitement, le nouveau personnel doit prendre part à au moins une répartition simulée avec des milieux de culture ou à des opérations aseptiques équivalentes pouvant être effectuées dans le cadre d'une formation.

4.2.7 Tous les membres du personnel doivent suivre une formation continue, conformément aux modes opératoires documentés et suivant une fréquence définie ou, si le besoin s'en fait sentir, à n'importe quel moment. Cette formation doit porter sur leur travail proprement dit, comme sur les éléments des systèmes qualité correspondants.

4.3 État de santé général du personnel

4.3.1 Il doit être demandé au personnel de mentionner immédiatement tout état de santé susceptible d'affecter le caractère aseptique du travail, tel que la fièvre, les lésions de la peau, les rhumes, les diarrhées, etc.

4.3.2 Le personnel souffrant de problèmes de santé de nature à affecter le travail aseptique ne doit pas être autorisé à pénétrer dans les zones critiques de traitement. Toutefois, il peut être affecté à d'autres zones.

NOTE Il est recommandé de faire passer un examen médical à toute personne assignée aux opérations de traitement aseptique avant le début de son travail, puis à intervalles réguliers.

4.4 Surveillance du personnel

4.4.1 Les employés formés et ayant les qualifications requises pour travailler dans l'APA doivent être soumis à un programme de contrôle microbiologique défini comportant des prélèvements d'articles tels que les vêtements et les gants.

NOTE Il est de pratique courante d'effectuer un échantillonnage microbiologique des vêtements et des gants du personnel après usage.

4.4.2 Les résultats du programme de surveillance doivent être utilisés pour identifier les tendances et pour évaluer les besoins en formation continue du personnel.

STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

5 Conception de l'installation

ISO 13408-1:1998

[https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d08c7c5e-a0f0-47b0-a398-](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d08c7c5e-a0f0-47b0-a398-98e6858ddf8/iso-13408-1-1998)

[98e6858ddf8/iso-13408-1-1998](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/d08c7c5e-a0f0-47b0-a398-98e6858ddf8/iso-13408-1-1998)

5.1 Caractéristiques de la conception de l'installation

Lors de la conception de l'APA (plans et construction), les éléments suivants doivent être pris en compte:

- a) les surfaces des parois, du sol et du plafond qui doivent pouvoir être nettoyées aisément et supporter l'action des agents nettoyants et des désinfectants;
- b) les plafonds qui doivent être scellés de manière efficace;
- c) l'absence de saillies et autres surfaces horizontales pouvant collecter des particules ou perturber le flux d'air;
- d) les canalisations, conduites et autres équipements auxiliaires d'alimentation qui doivent être posés de sorte à éviter la présence de recoins et autres surfaces difficiles à nettoyer;
- e) un espace suffisant pour les zones d'habillage, l'entreposage des vêtements, la mise au rebut des vêtements souillés, le lavage et la désinfection des mains;
- f) la séparation des zones d'habillage et de préparation d'avec l'APA, au moyen de sas et d'ouvertures destinées au passage des composants, des fournitures et de l'équipement;
- g) l'appréhension des régimes d'écoulement d'air de nature à affecter les produits et les surfaces critiques;
- h) l'installation de fenêtres et autres moyens d'observation des modes opératoires aseptiques, selon le cas;
- i) le maintien et la surveillance d'un différentiel de pression atmosphérique;
- j) des sas équipés d'un système empêchant l'ouverture simultanée de plusieurs portes;