



UNIVERSITÉ
LAVAL

Direction des services vétérinaires

Procédure normalisée de fonctionnement

Objet : Dilution et entreposage des drogues

Numéro : A-14

Portée : Ceci est une directive de la Direction des services vétérinaires à l'intention du personnel des animaleries de l'Université Laval (campus et centres de recherche affiliés).

Préparée par Stéphanie Caron

Technicienne en santé animale conformité, Direction des services vétérinaires

Date : 9 août 2012

Modifiée par Anne-Marie Catudal

Vétérinaire clinicienne, Direction des services vétérinaires

Date : 14 mai 2019

Révisée par Geneviève Fortin Simard

Vétérinaire clinicienne, Direction des services vétérinaires

Date : 21 mai 2019

But : Décrire les procédures pour la dilution et l'entreposage des drogues.

Version 10

Généralités

- Les mélanges et dilutions doivent être préparés par le personnel de l'animalerie.
- Les mélanges et dilutions doivent être préparés dans des **bouteilles de verre**, à l'exception du MLK (morphine/lidocaïne/kétamine) et de la prémédication Télazol/xylazine.
- Puisque la plupart des drogues sont sensibles à la lumière, l'utilisation de bouteilles ambrées est préférable.
- Les mélanges et dilutions doivent être préparés de façon stérile. Il faut travailler sous hotte à flux laminaire ou enceinte de sécurité biologique de classe II lorsque la bouteille stérile sans bouchon est manipulée.
- Il est autorisé de prélever le diluant (saline 0,9 % ou eau stériles) dans des bouteilles ou des sacs multi-usages si :
 - l'usage de la bouteille ou du sac est réservé exclusivement à la préparation de drogues diluées ;
 - la bouteille ou le sac est entreposé et manipulé de façon à maintenir la stérilité du produit.
- La date d'expiration est déterminée selon la ou les drogues impliquées et doit être respectée en tout temps (tableau 1). Par contre, si un des ingrédients utilisés expire avant le délai prescrit, la date de péremption de ce produit sera la date de fin d'utilisation du mélange ou dilution.

- Chaque mélange ou dilution doit être identifié adéquatement avec toutes les informations suivantes :
 - nom de chaque produit
 - concentration de chaque produit dilué
 - date de préparation
 - date d'expiration
 - initiales du technicien en santé animale ayant préparé le mélange
 - nom de l'équipe de recherche
 - espèce (si applicable)
 - dose et volume à injecter
 - voie d'administration
 - durée d'analgésie (si applicable)
- Lorsque les mélanges ou dilutions impliquent une drogue contrôlée, le registre approprié doit être rempli lors de chaque utilisation et la bouteille doit être entreposée sous clé.
- Si un précipité se forme dans la solution ou si la solution change de couleur, il faut la jeter.

Tableaux

- Tableau 1 : Date d'expiration et mode d'entreposage de chaque mélange ou dilution
- Tableau 2 : Recette kétamine/xylazine pour anesthésie des rongeurs
- Tableau 3 : Recette kétamine pour rappel d'anesthésie des rongeurs
- Tableau 4 : Recette kétamine/xylazine/acépromazine pour anesthésie des rongeurs
- Tableau 5 : Recette fentanyl/midazolam/dexmédétomidine pour anesthésie des souris
- Tableau 6 : Recette kétamine/xylazine pour EUTHANASIE des rongeurs
- Tableau 7 : Dilution de la buprénorphine pour les rongeurs
- Tableau 8 : Dilution de la lidocaïne et de la bupivacaïne pour les rongeurs (anesthésiques locaux)
- Tableau 9 : Dilution du pentobarbital – Rongeur de moins de 50 grammes
- Tableau 10 : Dilution du pentobarbital – Rongeurs de 50 grammes et plus
- Tableau 11 : Dilution du carprofen ○ pour les rongeurs
- Tableau 12 : Dilution du meloxicam ○ pour les rongeurs
- Tableau 13 : Préparation de la prémédication des porcs
- Tableau 14 : Préparation du mélange de MLK pour les porcs
- Tableau 15 : Dilution du meloxicam pour les amphibiens
- Tableau 16 : Dilution de la lidocaïne pour les amphibiens
- Tableau 17 : Dilution de l'atipamezole

Tableau 1 : Date d'expiration et mode d'entreposage de chaque mélange ou dilution

Drogue	Expiration	Mode d'entreposage
Kétamine/xylazine ou kétamine diluée	3 mois	Température pièce ou 4 °C, sous clé, abri de la lumière
Kétamine/xylazine/acepromazine diluée	3 mois	Température pièce ou 4 °C, sous clé, abri de la lumière
Fentanyl/midazolam/dexméétomidine diluée	1 mois	Température pièce, sous clé, abri de la lumière
Buprénorphine diluée	3 mois	Température pièce, sous clé, abri de la lumière
Lidocaïne/bupivacaïne diluées	1 mois	Température pièce, abri de la lumière
Pentobarbital dilué	1 mois	Température pièce, sous clé, abri de la lumière
Carprofen dilué	1 mois	4 °C, abri de la lumière
Meloxicam dilué	1 mois	Température pièce, abri de la lumière
Telazol/xylazine	14 jours	4 °C, sous clé
MLK	4 jours	Température pièce, sous clé, abri de la lumière
Atipamezole	1 mois	Température pièce, abri de la lumière

Tableau 2 : Recette kétamine/xylazine pour anesthésie des rongeurs

	Souris	Rat	Hamster	Cobaye
Kétamine ♣ 100 mg/ml (ml)	1	8	7,5	4
Xylazine 100 mg/ml (ml)	0,1	1	0,5	0,5
Eau stérile ou saline 0,9 % stérile (ml)	8,9	1	2	5,5
Concentration finale kétamine ♣ /xylazine (mg/ml)	10 / 1	80 / 10	75 / 5	40 / 5
Dose (mg/kg)	100 / 10	80 / 10	150 / 10	40 / 5
Volume à administrer	10 ml/kg 0,1 ml/10 g	1 ml/kg 0,1 ml/100 g	2 ml/kg 0,2 ml/100 g	1 ml/kg 0,1 ml/100 g
Dose (mg/kg) (dose de rappel)	50 / 5	40 / 5	75 / 5	20 / 2,5
Volume (dose de rappel)	5 ml/kg 0,05 ml/10 g	0,5 ml/kg 0,05 ml/100 g	1 ml/kg 0,1 ml/100 g	0,5 ml/kg 0,05 ml/100 g
Voie d'administration*	IP	IP	IP	IP

♣ : Drogue contrôlée

* IP : intrapéritonéal

Tableau 3 : Recette kétamine pour rappel d'anesthésie des rongeurs

	Souris	Rat	Hamster	Cobaye
Kétamine ♣ 100 mg/ml (ml)	1	8	7,5	4
Eau stérile ou saline 0,9 % stérile (ml)	9	2	2,5	6
Concentration finale kétamine ♣ (mg/ml)	10	80	75	40
Dose (mg/kg)	50	40	75	20
Volume à administrer	5 ml/kg 0,05 ml/10 g	0,5 ml/kg 0,05 ml/100 g	1 ml/kg 0,10 ml/100 g	0,5 ml/kg 0,05 ml/100 g
Voie d'administration*	IP	IP	IP	IP

♣ : Drogue contrôlée

* IP : intrapéritonéal

Tableau 4 : Recette kétamine/xylazine/acépromazine pour anesthésie des rongeurs

	Souris	Rat	Hamster	Cobaye
Kétamine ♣ 100 mg/ml (ml)	0,5	5	5	2,5
Xylazine 100 mg/ml (ml)	0,1	0,5	0,5	0,25
Acépromazine 10 mg/ml (ml)	0,17	1	1	1
Eau stérile ou saline 0,9 % stérile (ml)	9,23	3,5	3,5	6,25
Concentration finale kétamine ♣ /xylazine /acépromazine (mg/ml)	5 / 1 / 0,17	50 / 5 / 1	50 / 5 / 1	25 / 2,5 / 1
Doses (mg/kg)	50 / 10 / 1,7	50 / 5 / 1	50 / 5 / 1	25 / 2,5 / 1
Volume à administrer	10 ml/kg 0,1 ml/10 g	1 ml/kg 0,1 ml/100 g	1 ml/kg 0,1 ml/100 g	1 ml/kg 0,1 ml/100 g
Voie d'administration*	IP	IP	IP	IP

♣ : Drogue contrôlée

* IP : intrapéritonéal

Tableau 5 : Recette fentanyl/midazolam/dexmédétomidine pour anesthésie des souris

	Fentanyl ♣ 50 mcg/ml (ml) ○	Midazolam ♣ 5 mg/ml (ml) ○	Dex- médétomidine 0,5 mg/ml (ml)	Saline 0,9 % stérile (ml)	Volume	Voie d'administration*
	1	1	1	7	0,1 ml/10 g	IP, SC
Concentration finale	5 mcg/ml	0,5 mg/ml	0,05 mg/ml			
Dose (mg/kg)	0,05	5	0,5			

○ Puisque le fentanyl et le midazolam sont sensibles à la lumière, il faut protéger la dilution de la lumière.

♣ : Drogue contrôlée

* IP : intrapéritonéal, SC : sous-cutanée

Tableau 6 : Recette kétamine/xylazine pour EUTHANASIE/PERFUSION des rongeurs

	Souris ○	Rat	Hamster	Cobaye
Kétamine ♣ 100 mg/ml (ml)	9	8,9	9,4	8,9
Xylazine 100 mg/ml (ml)	1	1,1	0,6	1,1
Concentration finale kétamine ♣ /xylazine (mg/ml)	90 / 10	89 / 11	94 / 6	89 / 11
Dose (mg/kg)	300 / 30	240 / 30	450 / 30	120 / 15
Volume à administrer	3,33 ml/kg 0,033 ml/10 g	2,7 ml/kg 0,27 ml/100 g	4,8 ml/kg 0,48 ml/100 g	1,3 ml/kg 0,13 ml/100 g
Voie d'administration*	IP	IP	IP	IP

○ : cette recette permet l'euthanasie rapide des animaux (**moins de 2 minutes**), limitant la détresse et permettant d'effectuer une perfusion adéquate, au besoin.

♣ : Drogue contrôlée

* IP : intrapéritonéal

Tableau 7 : Dilution de la buprénorphine \circ pour les rongeurs

	Souris	Souris < 9 g	Rat	Hamster	Cobaye
Buprénorphine \clubsuit 0,3 mg/ml (ml)	1	0,125	1	1	2
Eau stérile ou saline 0,9 % stérile (ml)	19	24,875	19	9	8
Concentration finale Buprénorphine \clubsuit (mg/ml)	0,015	0,0015	0,015	0,03	0,06
Dose (mg/kg)	0,05-0,1	0,05	0,01-0,05	0,05	0,05
Volume à administrer	3,3 à 6,67 ml/kg 0,033 à 0,067 ml/10 g	0,04 ml/g	0,67 à 3,3 ml/kg 0,067 à 0,33 ml/100 g	1,67 ml/kg 0,167 ml/100 g	0,83 ml/kg 0,083 ml/100 g
Voie d'administration*	SC	SC	SC	SC	SC

\circ Durée d'action d'une dose : entre 6 à 12 h, selon la dose, l'espèce et la lignée

\clubsuit : Drogue contrôlée

* SC : sous-cutanée

Tableau 8 : Dilution de la lidocaïne et de la bupivacaïne ◦ pour les rongeurs (anesthésiques locaux)

		Volume	Concentration finale	Administration	Volume maximal
Souris (hamsters)	Lidocaïne 2 % sans épinéphrine	0,2 ml	0,8 mg/ml	Infiltration sous- cutanée pour chaque site d'incision *	0,08 ml/10 g (0,03 ml/10 g pour les hamsters)
	Bupivacaïne 0,25 %	0,8 ml	0,4 mg/ml		
	Eau stérile	4 ml	---		
Ou					
Souris (hamsters)	Lidocaïne 2 % sans épinéphrine	0,2 ml	0,8 mg/ml	Infiltration sous- cutanée pour chaque site d'incision *	0,08 ml/10 g (0,03 ml/10 g pour les hamsters)
	Bupivacaïne 0,5 %	0,4 ml	0,4 mg/ml		
	Eau stérile	4,4 ml	---		
Ou					
Rats (cobayes)	Lidocaïne 2 % sans épinéphrine	0,7 ml	2,8 mg/ml	Infiltration sous- cutanée pour chaque site d'incision *	0,25 ml/100 g (0,07 ml/100 g pour les cobayes)
	Bupivacaïne 0,25 %	2,8 ml	1,4 mg/ml		
	Eau stérile	1,5 ml	---		
Ou					
Rats (cobayes)	Lidocaïne 2 % sans épinéphrine	0,7 ml	2,8 mg/ml	Infiltration sous- cutanée pour chaque site d'incision *	0,25 ml/100 g (0,07 ml/100 g pour les cobayes)
	Bupivacaïne 0,5 %	1,4 ml	1,4 mg/ml		
	Eau stérile	2,9 ml	---		

◦ Durée d'action d'une dose : entre 3 à 6 h, selon la dose, l'espèce et la lignée

* Lors d'une chirurgie stéréotaxique, injecter 0,03 ml pour les souris et 0,05 ml pour les rats dans chaque oreille.

Tableau 9 : Dilution du pentobarbital - Rongeurs de moins de 50 grammes

	Dilution (pentobarbital 240 mg/ml)	Dilution (pentobarbital 340 mg/ml)
Pentobarbital♣ (ml)	0,5	0,35
Eau stérile ou saline 0,9 % stérile (ml)	9,5	9,65
Concentration finale pentobarbital♣ (mg/ml)	12	
Dose (mg/kg) Dose euthanasique**	120	
Volume à administrer Dose euthanasique**	10 ml/kg 0,1 ml/10 g	
Voie d'administration*	IP	

♣ : Drogue contrôlée

* IP : Intrapéritonéal

** : Si l'anesthésie est l'effet désiré, la dose devra alors être diminuée selon les informations contenues dans le protocole

Tableau 10 : Dilution du pentobarbital – Rongeurs de 50 grammes et plus

	Dilution (pentobarbital 240 mg/ml)	Dilution (pentobarbital 340 mg/ml)
Pentobarbital♣ (ml)	2,5	1,76
Eau stérile ou saline 0,9 % stérile (ml)	7,5	8,24
Concentration finale pentobarbital♣ (mg/ml)	60	
Dose (mg/kg) Dose euthanasique**	120	
Volume à administrer Dose euthanasique**	2 ml/kg 0,2 ml/100 g	
Voie d'administration*	IP	

♣ : Drogue contrôlée

* IP : Intrapéritonéal

** : Si l'anesthésie est l'effet désiré, la dose devra alors être diminuée selon les informations contenues dans le protocole

Tableau 11 : Dilution du carprofen \circ pour les rongeurs

	Souris	Rat	Hamster	Cobaye
Carprofen 50 mg/ml (ml)	0,4	0,4	0,4	0,4
Eau stérile ou saline 0,9 % stérile (ml)	9,6	9,6	9,6	9,6
Concentration finale carprofen (mg/ml)	2	2	2	2
Dose (mg/kg)	20	5-10	20	5
Volume à administrer	10 ml/kg 0,1 ml/10 g	2,5 à 5 ml/kg 0,25 à 0,5 ml/100 g	10 ml/kg 0,1 ml/10 g	2,5 ml/kg 0,25 ml/100 g
Voie d'administration*	SC	SC	SC	SC

\circ Durée d'action d'une dose : 24 h

Puisque le carprofen est sensible à la lumière, il faut protéger la dilution de la lumière. Entreposer au froid.

* SC : sous-cutanée

Tableau 12 : Dilution du meloxicam ◊ pour les rongeurs

	Souris	Rat	Hamster ◊	Cobaye
Meloxicam injectable 20 mg/ml (ml)	0,13	0,5	0,025	0,5
Eau stérile ou saline 0,9 % stérile (ml)	9,87	9,5	9,975	9,5
Concentration finale meloxicam (mg/ml)	0,25 mg/ml	1 mg/ml	0,05 mg/ml	1 mg/ml
Dose (mg/kg)	1	1	1 ^{ère} dose 0,2 Doses suivantes 0,1	0,5
Volume à administrer	4 ml/kg 0,04 ml/10 g	1 ml/kg 0,1 ml/100 g	4 ml/kg, ensuite 2 ml/kg 0,04 ml/10 g, ensuite 0,02 ml/10 g	0,5 ml/kg 0,05 ml/100 g
Voie d'administration*	SC	SC	SC	SC

◊ Durée d'action d'une dose : 24 h

◊ Afin de faciliter la dilution pour les hamsters, il est recommandé d'utiliser une solution mère de 5 mg/ml. Ainsi, 0,1 ml de solution de 5 mg/ml doit être dilué dans 9,9 ml d'eau ou de saline 0,9 % stérile

* SC : sous-cutanée

Tableau 13 : Préparation de la prémédication des porcs

Telazol ♣ (tiletamine 250 mg – zolazepam 250 mg)	Eau stérile (ml)	Xylazine 100 mg/ml (ml)	Concentration finale (mg/ml) Telazol ♣ - xylazine	Dose (mg/kg)	Volume à administrer (ml/kg)	Voie d'administration*
Poudre lyophilisée	2,5	2,5	100-50	4,4 + 2,2	0,044	IM

♣ : Drogue contrôlée

* IM : intramusculaire

Tableau 14 : Préparation du mélange de MLK pour les porcs

	Morphine ♣ 15 mg/ml (ml) ○	Lidocaïne 2 % sans épinéphrine 20 mg/ml (ml) ○	Kétamine ♣ 100 mg/ml (ml)	Saline 0,9 % stérile (ml)	Volume (ml/kg/ hr)	Voie d'administration*
	2	22,5	0,9	500	1,7 à 5	infusion (IV)
Concentration finale (mg/ml)	0,06	0,86	0,17			

♣ : Drogue contrôlée

* IV : intraveineuse

○ Puisque la morphine et la lidocaïne sont sensibles à la lumière, il est préférable de protéger le sac de MLK de la lumière lors d'infusion de longue durée (ex. à l'aide de Vetrap™).

Tableau 15 : Dilution du meloxicam pour les amphibiens

Meloxicam injectable 5 mg/ml (ml)	Eau stérile ou saline 0,9 % stérile (ml)	Concentration finale (mg/ml)	Dose (mg/kg)	Volume à administrer (ml/kg)	Voie d'administration
0,5	9,5	0,25	0,1	0,4	Sous-cutanée

Tableau 16 : Dilution de la lidocaïne pour les amphibiens

Lidocaïne 2 % (20 mg/ml) (ml)	Eau stérile (ml)	Concentration finale (mg/ml)	Dose (mg/kg) *	Volume à administrer (ml/kg)	Voie d'administration
0,5	9,5	1	0,1	0,4	Topique ou sous-cutanée

* La dose maximale pouvant être administrée est 1 mg/kg.

Tableau 17 : Dilution de l'atipamezole

	Souris	Rat	Hamster	Cobaye
Atipamezole 5 mg/ml (ml)	0,25	1	0,25	1
Eau stérile ou saline 0,9 % stérile	4,75	4	4,75	4

(ml)				
Concentration finale (mg/ml)	0,25	1	0,25	1
Dose (mg/kg) ○	1	1	1	1
Volume à administrer	0,025 ml/10 g	0,1 ml/100 g	0,025 ml/10 g	0,1 ml/100 g
Voie d'administration*	SC	SC	SC	SC

* SC : sous-cutané

Références

Aurore Dodelet-Devillers, Chiara Zullian, Pascal Vachon, Francis Beaudry, *Formulation stability assessment of ketamine-xylazine with or without acepromazine preparations using high performance liquid chromatography mass spectrometry*, Canadian Journal of Veterinary Research, 2015.

DenHerder, JM et al., Effects of Time and Storage Conditions on the Chemical and Microbiologic Stability of Diluted Buprenorphine for Injection, J Am Assoc Lab Anim Sci. 2017; 56(4): 457–461.

Fish RE, Brown MJ, Danneman, PJ, Karas, AZ, *Anesthesia and analgesia in laboratory animals*, 2008.

Long John, Graham Melanie, Moran Nance, *Academy of surgical research Surgical Savvy*, 2011.

Plumb Donald C., *Plumb's veterinary drug handbook, 7th edition*, 2011.

Janssen CF et al., Comparison of Atipamezole with Yohimbine for Antagonism of Xylazine in Mice Anesthetized with Ketamine and Xylazine, J Am Assoc Lab Anim Sci. 2017; 56: 142-147.

Quesenberry Katherine E, *Ferrets, Rabbits and Rodents, clinical medicine and surgery*, 2nd edition, 2003.

Taylor BJ, Orr SA, Chapman JL, Fisher DE. Beyond-use dating of extemporaneously compounded ketamine, acepromazine, and xylazine: Safety, stability, and efficacy over time. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2009; 48: 718–726.

Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, *Lumb and Jones' veterinary anesthesia, third edition*, 1996.

Suckow Mark A., Stevens Karla A., Wilson Ronald P., *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and other rodents*, 2012.

Swindle, Michael, *Swine in the Laboratory: Surgery, Anesthesia, Imaging, and Experimental Techniques*, Second Edition, 2007.

Version 2	20 février 2013	Ajout de la dilution du carprofen et de la méthode d'entreposage de la solution.
Version 3	4 février 2014	Modification du titre pour « Dilution et entreposage ». Clarification des généralités. Ajout de la dose sur l'étiquette de la bouteille. Ajout du tableau 1 sur le mode d'entreposage et la date d'expiration des mélanges et dilutions. Ajout du tableau 10 (dilution du meloxicam). Correction de la prémédication des porcs. Ajout du tableau 8 (dilution du pentobarbital pour les souris). Modification du tableau 7 (anesthésiques locaux).
Version 4	25 février 2014	Modification de la dose et du volume à administrer pour le Telazol+xylazine en prémédication des porcs.
Version 5	6 février 2015	Ajout de la dose requise pour les poissons au tableau 5.
Version 6	11 février 2016	Modification des dates d'expiration pour les dilutions de kétamine-xylazine entreposées à 4 °C. Ajout de la dilution de buprénorphine pour les souris de moins de 9 g. Modification de la dose et dilution du carprofen pour les souris et hamster. Ajout du tableau 4 (mélange kétamine/acépromazine/xylazine). Ajout du tableau 5 (mélange fentanyl/midazolam/dexmédétomidine).
Version 7	7 décembre 2016	Modifications des dates d'expiration. Ajout du tableau 6 (mélange kétamine/xylazine pour euthanasie). Retrait des tableaux 7 et 8 (ketoprofen). Clarification des diluants pour le carprofen et meloxicam.
Version 8	3 mars 2017	Ajustement de la recette fentanyl/midazolam/dexmédétomidine.
Version 9	18 décembre 2018	Retrait du volume par site pour le tableau 8. Ajout du tableau 14 (dilution du meloxicam pour les amphibiens). Ajout du tableau 15 (dilution de la lidocaïne pour les amphibiens). Ajout du tableau 16 (dilution de l'atipamezole).
Version 10	21 mai 2019	Ajout de la durée d'analgésie sur l'étiquette. Modification de la date d'expiration de la buprénorphine diluée. Ajustement du tableau 11 pour utiliser du meloxicam 20 mg/ml plutôt que 5 mg/ml.