

A malária é uma doença infecciosa febril aguda causada por protozoário do gênero *Plasmodium*. A maioria das monoterapias para malária apresenta relatos de resistência. A associação da quinina (QN) com a doxiciclina (DOX) tem sido utilizada no tratamento devido a maior comodidade terapêutica, menor resistência e incidência de efeitos colaterais. O objetivo do presente trabalho foi validar método por cromatografia líquida associada à espectrometria de massa (LC-MS/MS) para determinação de QN e DOX em plasma de ratos. As análises foram realizadas utilizando coluna de fase reversa C<sub>18</sub>, mantida a 35 °C. A fase móvel composta por ácido fórmico 0,1%/metanol (30:70, v/v) foi usada na vazão de 0,45 mL/min (split 1:3) sendo injetados 30 µL de amostra. O espectrômetro de massas com electrospray positivo, empregado no modo de monitorização com reação múltipla, monitorou as transições 325,0>307,0, 445,0>428,1 e 252,8>159,0 para QN, DOX e cimetidina (padrão interno), respectivamente. As amostras de plasma foram preparadas por precipitação de proteínas com ácido tricloroacético 1M. O método foi validado avaliando-se especificidade, linearidade, recuperação, exatidão, precisão, limite de quantificação e limite de detecção. A corrida cromatográfica foi de 2 min e o método foi linear na faixa de 5-5000 ng/mL, mostrando-se específico, com coeficiente de determinação superior a 0,99 para ambos os fármacos. A precisão intra e inter-dias foram de 5,79 e 8,53% para QN e 4,97 e 7,1% para DOX, e a exatidão intra e inter-dias foram de 104,43 e 107,73% para QN e 103,35% e 106,81% para DOX, respectivamente. Os fármacos foram administrados a ratos Wistar (50 mg/kg QN e 10 mg/kg DOX) pela via intravenosa. O método por LC-MS/MS validado foi utilizado com sucesso para quantificação da QN e DOX nas amostras provando ser adequado para a avaliação farmacocinética pré-clínica desses fármacos em roedores.