



© 2011 The Authors
© 2011 Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas 10 (2): 159 - 166
BLACPMA ISSN 0717 7917

Artículo Original | Original Article

Efecto neurofarmacológico del zumo de *Morinda citrifolia*

[Neuropharmacological properties of *Morinda citrifolia* juice]

Margarita BU¹, Nora SANCHEZ¹, Héctor PEREZ-SAAD¹, Gloria LARA¹ & Isidoro SCULL²

¹Instituto de Neurología y Neurocirugía, 29 y D, Vedado, CP 10 400, Ciudad de la Habana, Cuba

²Instituto Politécnico Villena Revolución. Avenida Van Troi y Final. Ave. Boyeros, Ciudad de la Habana, Cuba

Contactos / Contacts: Margarita BU E-mail address: margarita.buwong@infomed.sld.cu

Abstract

Morinda citrifolia Linn. (Rubiaceae) (Noni) is a plant, to which several therapeutic properties have assigned, but its neuropsychopharmacological effects have been poor studied. The aim of this work was to characterize the neuropharmacological properties of its juice, in male mice, by means of a battery of behavioral tests: Irwin test, exploratory behavior, barbiturate sleeping time and amphetamine-induced stereotypes. Doses of 450, 900 and 1800 mg/kg were administered, according to the juice dry weight. The results obtained from the different tests suggest the presence of non identified chemical compounds with sedative activity, specifically of neuroleptic type.

Keywords: *Morinda citrifolia*, Rubiaceae, Noni, Neuroleptic.

Resumen

Morinda citrifolia Linn. (Rubiaceae) (Noni) es una planta que presenta diversas propiedades terapéuticas, pero sus efectos neuropsicofarmacológicos han sido poco estudiados. El objetivo del presente trabajo, fue caracterizar el perfil neurofarmacológico de su jugo, en ratones machos, por medio de una batería de pruebas de comportamiento: prueba de Irwin, conducta exploratoria, tiempo de sueño barbitúrico y estereotipias anfetamina-inducidas. Dosis de 450, 900 y 1800 mg/kg fueron administrada, de acuerdo con el peso de jugo seco. Los resultados obtenidos de las diferentes pruebas sugieren la presencia de compuestos químicos no identificados con actividad sedante, especialmente de tipo neuroléptica.

Palabras Clave: *Morinda citrifolia*, Rubiaceae, Noni, Neuroléptico.

Recibido | Received: 17 de junio de 2010.

Aceptado en versión corregida | Accepted in revised form: 27 de Febrero de 2011.

Publicado en línea | Published online: 30 de Marzo de 2011.

Este artículo puede ser citado como / This article must be cited as: Margarita BU, Nora SANCHEZ, Héctor PEREZ-SAAD, Gloria LARA, Isidoro SCULL. 2011. Perfil neurofarmacológico del zumo de *Morinda citrifolia*. Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat 10(2): 159 – 166.

INTRODUCCIÓN

Los usos de plantas medicinales y las investigaciones científicas encaminadas al perfeccionamiento de formas farmacéuticas de origen vegetal se han incrementado en los últimos años, y constituye una alternativa terapéutica en el tratamiento de diversas enfermedades.

La *Morinda citrifolia* Linn., es una planta de la familia de las rubiáceas, conocida por los habitantes de varias islas del Pacífico como árbol del Noni, con una larga historia de usos medicinales entre los aborígenes. Los "sanadores" tradicionales polinesios empleaban todas las partes de la planta (flores, corteza, raíces y especialmente el fruto) para tratar problemas de salud (Dixon *et al.*, 1999; Wang *et al.*, 2002; Noni juice from Hawaii, 2006; Rethiman and Sivaraman, 2007).

Se conoce que entre los compuestos más importantes identificados en la fruta del noni se encuentran los fenoles, como el damnacantal y la escopoletina, ácidos orgánicos (caproico y caprílico), vitaminas (ácido ascórbico y provitamina A, aminoácidos como el ácido aspártico y minerales (Chan-Blanco *et al.*, 2006; Yang *et al.*, 2007; Yang *et al.*, 2010). Además, han sido informados otros compuestos como: alcaloides, flavonoides, oligosacáridos, noradrenalina, serotonina, xeronina, enzimas, oligoelementos y otras sustancias, presentes en diferentes partes de la planta (Levand, 1963; Levand and Larson, 1979; Jianping *et al.*, 2006). Las propiedades funcionales probadas del Noni se han relacionado con el control que ejerce en diferentes desórdenes de salud: antimicrobiano, anticanceroso, antioxidante, antiinflamatorio y cardiovascular (Chan-Blanco *et al.*, 2006), analgésico y con efectos sedativos (Younos *et al.*, 1990; Kumar *et al.*, 2010, Basar *et al.*, 2010), actividad anti-epiléptica (Muralidharan and Srikanth, 2010). Sin embargo, a pesar de la presencia en el mismo de numerosos compuestos con potenciales propiedades sobre el sistema nervioso, sus efectos neuropsico-farmacológicos han sido poco estudiados.

El empleo del Noni se ha extendido en Cuba y constituye una necesidad conocer científicamente las características de sus posibles efectos en el sistema nervioso, lo que podría permitir un empleo más racional del mismo. Por tanto, el objetivo del presente estudio fue realizar la caracterización neurofarmacológica del jugo del fruto de Noni, la parte de la planta más comúnmente empleada por la población para diversas patologías.

MATERIAL AND METHODS

Material y Métodos

Se utilizaron ratones machos, adultos jóvenes de la cepa OF1, de peso corporal entre 20 y 24 g, obtenidos en el Centro Nacional para Animales de Laboratorio, los que se adaptaron durante una semana a las condiciones del laboratorio, y se mantuvieron con libre acceso a agua y comida. Se garantizó el bienestar de los animales y se redujo al mínimo el dolor asociado a los procedimientos empleados. Atendiendo a las normas de la bioética establecidas, en todos los modelos experimentales se utilizó el menor número de animales posible.

En cada experimento se emplearon de 8 - 10 animales por grupo y en algunos experimentos se usaron fármacos típicos, como referencia o controles positivos. Los fármacos utilizados fueron: Anfetamina (IMEFA, Cuba), Tiopental (Biochemie GmbH, Vienna - Austria), Diazepan (IMEFA, Cuba), Haloperidol (IMEFA, Cuba), Clorpromacina (IMEFA, Cuba), Ketamina (IMEFA, Cuba), Pentobarbital (IMEFA, Cuba), Fentanil (IMEFA, Cuba) y Metrazol (IMEFA, Cuba).

El producto a evaluar consistió en el zumo de la fruta madura del Noni, el cual fue suministrado por el Instituto Politécnico Villena/Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba y conservado en diferentes frascos ámbar y en congelación (-20°C) hasta su empleo, cada uno conteniendo la cantidad suficiente para cada experimento particular. El zumo así preparado se comporta como una disolución acuosa. Una muestra de material fue secado con el objetivo de conocer el peso de sus sólidos totales, y así poder calcular las dosis en mg/kg (450, 900, 1800 mg/kg), correspondientes a los volúmenes administrados (0,005, 0.01 y 0.1 mL x gramo de peso corporal) por vía intraperitoneal, respectivamente.

Prueba de Irwin

La prueba de Irwin (Irwin, 1968) se realizó inyectando las tres dosis de Noni en grupos correspondientes de 6 animales cada uno, los que fueron observados por un periodo de una hora.

Se evaluaron de forma cualitativa los siguientes efectos sobre el sistema nervioso: secreciones (salivación, lagrimeo, sudoración), micción, defecación, pilo-erección, ritmo o forma de la respiración, coloración de la piel, apertura de los párpados, exoftalmos, temblor, convulsiones, ataxia, tono muscular, estado de flacidez o rigidez de la cola, cola de Straub, respuesta al contacto, respuesta al estímulo local auricular, respuesta al chasquido, respuesta al pinchazo en la cola, reflejos posturales (de enderezamiento, de caída, de acomodación en el borde

de la mesa), fuerza de agarre, y tipo de muerte (rápida o lenta) con sus signos acompañantes. Paralelamente se emplearon compuestos psicofarmacológicos típicos, a diferentes dosis, incluyendo dosis letales: diazepam (1, 5, 10 y 20 mg/Kg), clorpromacina (1, 10, 30 y 50 mg/Kg), ketamina (10, 50, 100 y 150 mg/Kg), pentobarbital (5, 20, 40 y 60 mg/Kg), fentanil (0.2 y 5 mg/Kg), anfetamina (0.1, 0.3, 5 y 20 mg/Kg), picrotoxina (0.1, 0.5, 5 y 20 mg/Kg) y metrazol (1, 10, 20 y 60 mg/Kg) con el objetivo de evidenciar su perfil neurofarmacológico general y tomarlo como referencia.

Conducta exploratoria

Para evaluar la conducta exploratoria (Anca *et al.*, 1990; Rogoz *et al.*, 1998; Malek *et al.*, 2003; Sousa *et al.*, 2004), se emplearon 4 grupos: un grupo control y otros tres con las dosis de Noni correspondientes. El grupo control fue tratado con solución salina fisiológica (NaCl, 0,9%). La observación se realizó a partir de 30 minutos después de la inyección. Los animales fueron introducidos en un recipiente cilíndrico de paredes no transparentes, de 30cm de diámetro por 25 de altura, con un círculo concéntrico de 10cm de diámetro dibujado en el piso. Se midieron los desplazamientos (número de cruces por el círculo central) y el número de paradas en dos patas (empinamiento o erguimiento) durante 6 minutos. Para el análisis estadístico se tomó el total de la suma de estos dos parámetros como el valor representativo de la conducta exploratoria.

Sueño Barbitúrico.

Para el Tiempo de Sueño Barbitúrico (Dunaev *et al.*, 1987; Vogel and Vogel, 1996), se empleó una dosis de tiopental de 50 mg/kg administrada por vía subcutánea. Se utilizaron las mismas dosis por grupo que el experimento anterior y un grupo recibió Diazepam como control positivo. Los parámetros medidos fueron la latencia del inicio del sueño (tiempo transcurrido entre la inyección y la pérdida del reflejo de enderezamiento), y la duración del mismo, tomando como criterio el tiempo transcurrido entre la pérdida del reflejo postural de enderezamiento y su recuperación. Para la observación, los animales se distribuyeron en diferentes cajas plásticas transparentes y cada una de ellas fue atendida por observadores entrenados. Para el análisis estadístico, a los animales que no se durmieron se asignó un valor de latencia de inicio de sueño de 30 minutos, y un valor de 0 a la duración del sueño.

Estereotipias inducidas por anfetaminas (Anden *et al.*, 1967; Ernst, 1967; Essman *et al.*, 1995; Canales *et al.*, 2000).

Se utilizaron 5 grupos; un grupo control (salina), tres tratados con Noni, y un grupo tratado con haloperidol como control positivo 10 minutos antes de la administración subcutánea de anfetamina (3 mg/kg).

Para cuantificar las estereotipias se utilizó un método de muestreo de tiempo. Consistió en hacer una observación instantánea en cada animal particular cada 5 minutos durante 1 hora, y se anotó la presencia de erguimiento, lengüeteo, olfateo y movimientos mandibulares de mordidas en ese instante de tiempo. Los animales fueron observados colocándolos individualmente en un recipiente transparente dividido en 3 secciones en sentido vertical -mediante 2 líneas horizontales dibujadas en las paredes a 8 y 12 cm de altura con relación al piso- a las cuales se les denominó A, B y C de forma ascendente. Los empinamientos o paradas en dos patas se evaluaron por la posición de las patas anteriores y la cabeza con relación a las tres secciones, asignando un valor de 0 para sección A, un valor de 1 para sección B, y un valor de 2 para la sección C. Al resto de las estereotipias se asignó un valor de 1.

Análisis estadístico

El análisis de los resultados se realizó mediante la estadística no paramétrica (Kruskal Wallis, U de Mann-Whitney).

RESULTADOS

Prueba de Irwin

En general todas las dosis de Noni ensayadas en la prueba de Irwin mostraron una baja toxicidad aguda en comparación con los neurofármacos de referencia, ya que en ningún caso se produjo la muerte. Lo más notable dentro de los efectos observados es la aparición de alteración de la forma y ritmo en los movimientos respiratorios, efecto que se manifiesta en los primeros 20 min después de la inyección. Desde el punto de vista conductual se observó disminución de la actividad espontánea y marcada quietud, efectos que no se acompañaron de pérdida de los reflejos motores, incluyendo los reflejos de enderezamiento, ni de la respuesta a estímulos táctiles o dolorosos. En algunos animales se manifestó una discreta ptosis palpebral acompañando al estado de quietud. No se observaron otros signos autonómicos o neurológicos de interés (Tabla 1)

Tabla 1. Comportamiento de varios psicofármacos de referencia y del Noni en la prueba de Irwin

	Dosis (mg/kg) y Respuesta Farmacológica			
	1	5	10	20
Diazepam	1 <i>No efecto</i>	5 Quiétude, actividad y respuestas disminuidas, ataxia	10 Sueño	20 Muerte
Clorpromacina	1 <i>No efecto</i>	10 Sedación, disminución de reflejos posturales y a estímulos dolorosos.	30 Inmovilidad, fasciculación muscular	50 Muerte
Ketamina	10 Hiperactividad	50 Hiperactividad, ataxia	100 Hiperactividad, arrastre, analgesia	150 Anestesia, Muerte
Pentobarbital	5 <i>No efecto</i>	20 Excitación, ataxia	40 Anestesia	60 Muerte
Fentanil	0.2 Analgesia, Cola Straub, Conducta de círculos	5 Paro respiratorio, Muerte		
Anfetamina	0.1 <i>No efecto</i>	0.3 Excitación, aumento de la actividad motora	5 Estereotipia, aumento del tono muscular, sudoración	20 Convulsiones y Muerte
Picrotoxina	0.1 <i>No efecto</i>	0.5 Excitación	5 Convulsiones tónico-clónicas	20 Convulsiones tónico-clónicas, Muerte
Metrazol	1 <i>No efecto</i>	10 Excitación	20 Convulsión	60 Convulsión, Muerte
Noni	450 Quiétude Conservación de los reflejos posturales y respuesta a diferentes estímulos	900 Quiétude, inmovilidad Alteración transitoria del ritmo respiratorio Conservación de los reflejos posturales y respuesta a diferentes estímulos. Discreta ptosis palpebral intermitente	1800 Quiétude Inmovilidad Alteración marcada transitoria del ritmo respiratorio Conservación de los reflejos posturales y respuesta a diferentes estímulos. Discreta ptosis palpebral intermitente.	

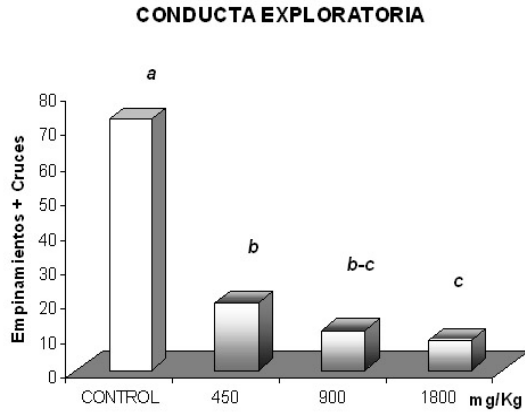
Conducta exploratoria

Todas las dosis de Noni fueron efectivas en disminuir los parámetros de la conducta exploratoria de manera dependiente de la dosis (Fig. 1).

Sueño barbitúrico

El tiempo de inducción del sueño provocado por tiopental fue menor para las dosis de 450 y 900 mg/kg, siendo estadísticamente significativo para esta última. Coincidentemente, la duración del sueño fue

mayor, siendo este efecto también estadísticamente significativo para la dosis de 900. En ambos parámetros el efecto de esta dosis no difirió significativamente del grupo de diazepam. Contradictoriamente, la dosis de 1800 fue inefectiva (Fig. 2 y 3).



Figural:Efecto del Noni (450, 900, 1800 mg/kg i.p) sobre la conducta exploratoria (número de paradas en dos patas + cruces por el círculo central, en el campo abierto). Las letras desiguales indican diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), según Kruskall-Wallis y U de Mann-Whitney.

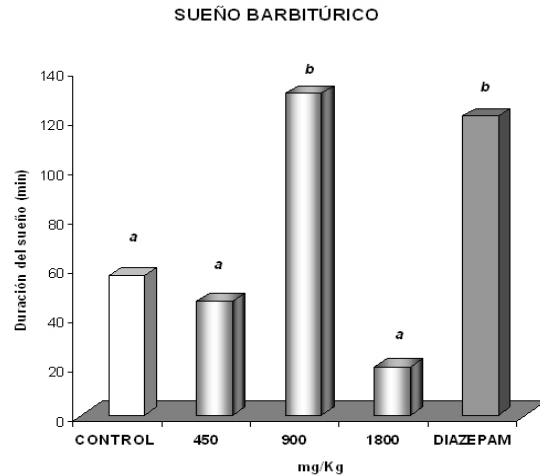


Figura 3: Efecto de la administración del zumo de Noni (450, 900, 1800 mg/kg) sobre el sueño producido por tiopental (50mg/kg i.p.). Letras diferentes indican diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), según Kruskall.Wallis y U de Mann-Whitney.

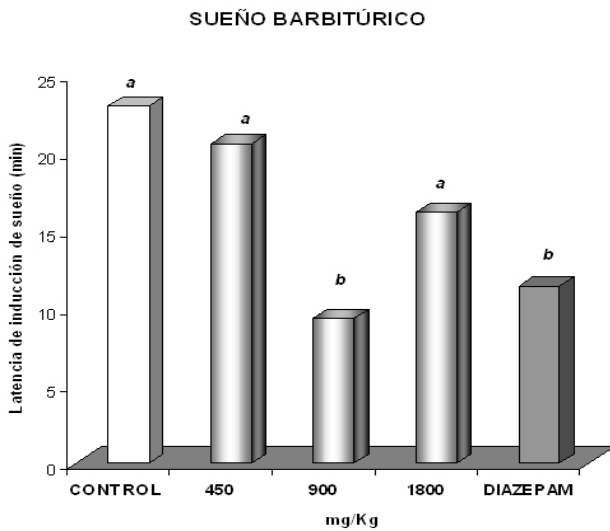


Figura 2: Efecto de la administración de Noni (450, 900, 1800 mg/kg) en el tiempo de inducción del sueño producido por tiopental (50mg/kg i.p.). Letras diferentes indican diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), según Kruskall.Wallis y U de Mann-Whitney.

Estereotipias inducidas por anfetaminas

Las tres dosis de Noni redujeron las estereotipias inducidas por anfetamina de manera dependiente de la dosis (Fig.4)

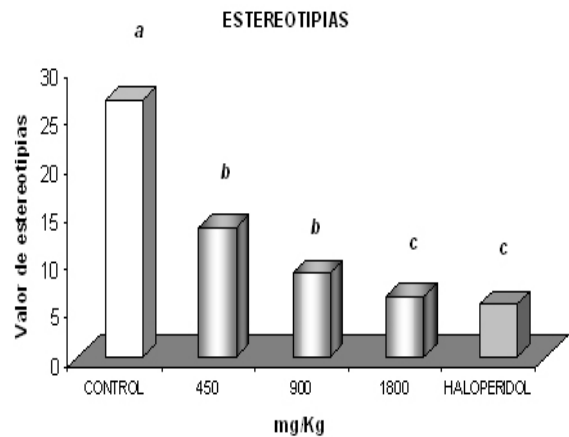


Figura 4: Efecto de la administración de diferentes dosis de Noni sobre la inducción de estereotipias por administración subcutánea de anfetamina (3 mg/kg). Letras diferentes indican diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), según las pruebas de Kruskall-Wallis y U de Mann-Whitney.

DISCUSION

La evaluación neurofarmacológica primaria de los efectos en la prueba de Irwin es considerada una herramienta de gran valor en la detección de la potencial actividad de un fármaco u otras sustancias sobre el sistema nervioso central o periférico, a la vez que nos puede indicar posibles efectos en otros órganos o sistemas, por lo que debe considerarse como una prueba orientadora, de carácter general. Los resultados de su aplicación contribuyen a orientar la estrategia a seguir para el abordaje de la caracterización neurofarmacológica de nuevas sustancias, cuyo perfil de acción sobre el sistema nervioso sea desconocido (Silverman, 1978).

En el presente trabajo, los resultados obtenidos en el test de Irwin demostraron que el Noni no posee un perfil neurofarmacológico típico de la mayoría de los fármacos tomados como referencia. Lo que más llama la atención es su baja potencia neurofarmacológica, a juzgar por las dosis sustancialmente altas en comparación con dichos fármacos, los que provocaron muerte a dosis muy inferiores. Esto, sin embargo, no debe en ningún modo interpretarse como una baja potencia de los principios activos responsables de los efectos encontrados, ya que el producto empleado es obviamente una mezcla de muchos constituyentes. El efecto observado en el ritmo y forma de los movimientos respiratorios no parece estar relacionado con una acción directa sobre el árbol tráqueo-bronquial, ya que no hubo otros signos, directos o indirectos de afectación respiratoria, tales como cianosis, exceso de salivación, lagrimeo o temblores, que pudieran asociarse con efectos farmacológicos sobre la regulación de la neurotransmisión autonómica, principalmente de carácter colinérgico. Tal efecto podría ser secundario a nivel del sistema cardiovascular.

Los efectos sobre la actividad motora espontánea en la prueba de Irwin están en correspondencia con la disminución de la conducta exploratoria obtenida en la prueba del campo abierto, lo cual es típico de casi todos los psicofármacos con acciones sedantes.

En el sueño barbitúrico los resultados fueron contradictorios, ya que las dos primeras dosis produjeron una potenciación del sueño, tanto en su inducción como en su duración, mientras la dosis de 1800 mg/kg no afectó ninguno de estos dos parámetros. La prolongación del sueño puede

atribuirse a la inhibición de las enzimas microsomales hepáticas, provocando una disminución del metabolismo del barbitúrico (Hayes and Balster, 1985). Estos resultados pueden estar indicando también la presencia simultánea en el Noni de compuestos antagónicos, cuyos efectos particulares pueden predominar en dependencia de las dosis. Es necesario también considerar que los cambios en la actividad de las enzimas microsomales hepáticas relacionados con las dosis pudieran afectar dichos resultados contradictorios. De hecho, existen numerosos reportes contradictorios acerca de los efectos de Noni sobre las funciones hepáticas, donde se le han atribuido tanto efectos protectores como efectos tóxicos (Potterat and Hamburger, 2007). La presencia en el Noni de xerona y serotonina también podría favorecer los efectos sedantes en general y la potenciación del sueño barbitúrico en particular, tomando en cuenta la participación de esta última en los mecanismos de acción de fármacos neurolépticos, principalmente los neurolépticos atípicos, así como su papel fisiológico en los mecanismos del sueño.

En sentido general, las drogas con acción sedante prolongan el tiempo de sueño barbitúrico, pero éste modelo no tiene un carácter específico para ningún tipo particular de sedantes, sean ansiolíticos del tipo benzodiazepínicos, neurolépticos, como el haloperidol y la clorpromacina, o hipnóticos de diverso tipo.

Las estereotipias inducidas por anfetamina constituyen un modelo sintomático de esquizofrenia, por lo que este modelo se ha empleado en la búsqueda de sustancias con potencial propiedad neuroléptica. Estas estereotipias son consecuencia de un incremento en la liberación de dopamina en el sistema nigro-estriatal producido por la anfetamina, por lo que tanto las sustancias que inhiben la liberación de este neurotransmisor como las que bloquean su receptor a nivel postsináptico han sido empleados como neurolépticos en el tratamiento de los síntomas positivos de las psicosis. Por tanto, el efecto dosis-dependiente de bloqueo de las estereotipias obtenido en el presente trabajo sugiere la presencia en el zumo del Noni de compuestos con actividad neuroléptica. Sin embargo, a partir de estos experimentos no es posible descartar una acción similar a la de los neurolépticos atípicos, como la clozapina, fármaco que actúa principalmente en el sistema dopaminérgico mesolímbico y en cuyo mecanismo también se ha

involucrado a receptores serotoninérgicos (Page et al., 2002).

No obstante, éste es un aspecto que debe ser abordado con mayor profundidad en estudios posteriores, con el objetivo de esclarecer los mecanismos moleculares.

Otros autores han reportado importante actividad sedante y analgésica en el liofilizado de raíces de la *M. citrifolia*, efectos que son antagonizados por antagonista opiáceo naloxona (Younos et al., 1990; Kumar et al., 2010).

En tal sentido es necesario destacar que la concentración de principios activos puede diferir mucho en cantidad y calidad entre el liofilizado de las raíces y el zumo de la fruta. En el presente trabajo, a ninguna de las dosis empleadas se encontraron otras manifestaciones conductuales que pudieran sugerir la participación de receptores opiáceos en el efecto sedante del zumo de la fruta, tales como la conducta de la marcha circular o la cola de Straub, típica de la morfina y sus análogos (Haleem et al., 1994; Cryns et al., 2004; Sánchez et al., 2007), encontraron efecto analgésico en el zumo de la fruta, con más efectividad en la prueba de irritación peritoneal por ácido acético que en el plato caliente, sugiriendo más bien la presencia de principios activos analgésicos de mecanismo periférico, aunque los autores no descartaron cierto efecto de mecanismo central, fundamentalmente a las dosis más altas.

CONCLUSIÓN

Se sugiere que los principales efectos de jugo de Noni sobre el sistema nervioso, están relacionados con un perfil de acción neuroléptica.

REFERENCIAS

- Anca JM, Lamela M, Cadavid I, Calleja JM. 1990. Effect of *Hinanthalca elongata* on the central nervous system. *J Ethnopharmacol* 29: 225 - 231.
- Andén NE, Rubenson A, Fuxe K, Hoekfelt T. 1967. Evidence for dopamine receptor stimulation by apomorphine. *J Pharm Pharmacol* 19: 627 - 629.
- Basar S, Uhlenhut K, Hogger P, Schone F, Westendorf J. 2010. Analgesic and antiinflammatory activity of *Morinda citrifolia* L. (Noni) fruit. *Phytother Res* 24: 38 - 42.
- Canales JJ, Gilmour G, Iversen SD. 2000. The role of nigral and thalamic output pathways in the expression of oral stereotypies induced by amphetamine injections into the striatum. *Brain Res* 856: 176 - 183.
- Chan-Blanco Y, Vaillant F, Perez AM, Reynes M, Brillouet J-M, Brat B. 2006. The noni fruit (*Morinda citrifolia* L.): a review of agricultural research, nutritional and therapeutic properties. *J Food Comp Anal* 19: 645 - 654.
- Cryns K, van Alphen AM, van Spaendonck MP, van de Heyning PH, Timmermans JP, de Zeeuw CI, van Camp G. 2004. Circling behavior in the Ecl mouse is caused by lateral semicircular canal defects. *J Comp Neurol* 468:587 - 595.
- Dixon AR, McMillen H, Nina L. 1999. Ferment this: the transformation of Noni, a traditional Polynesian Medicine (*Morinda citrifolia*, Rubiaceae). *Econ Bot* 53: 51 - 68.
- Dunaev VV, Trzhetsinski SD, Tishkin VS, Fursa NS, Linenko VI 1987. Biological activity of the see of the valepatriates isolated from *Valeriana alleaioifolia*. *Farmacol Toksikol* 50: 33 - 37.
- Ernst AM 1967. Mode of action of apomorphine and dexamphetamine on gnawing compulsion in rats. *Psychopharmacologia* 10:316 - 323.
- Essman WD, Luedtke RR, McGonigle P, Lucky I. 1995. Variations in the behavioral responses to apomorphine in different strains of rats. *Behav Pharmacol* 6: 4 - 15.
- Haleem DJ, Zappar A, Azam S, Yazmeen A. 1994. Tolerance to diacetylmorphine antinociception. Effect on brain serotonin. *Neuroreport* 5: 781 - 784.
- Hayes BA, Balster RZ 1985. Anticonvulsant properties of Phencyclidine-like drugs in mice. *Eur J Pharmacol* 117: 121 - 125.
- Irwin S 1968. Comprehensive observational assessment. In: A systematic quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacology* 3: 222 - 257.
- Jianping ZD, Chuck D, Ikhla A, Rushing R, Muhammad I. 2006. New Constituents from Noni (*Morinda citrifolia*) Fruit Juice. *J Agric Food Chem* 54: 6398 - 6402.
- Kumar M, Shek A, Akbar Z. 2010. A review on analgesic: from natural sources. *Int J Pharm Biol Arch* 1: 95 - 100.
- Levand O. 1963. Some Chemical Constituents of *Morinda citrifolia* (noni) (Part I), and The Structure of the Nitrocamphor Anhydrides

- (Part II). PhD thesis, Hawaii University, Honolulu.
- Levand O, Larson HO. 1979. Some Chemical Constituents of *Morinda citrifolia* Planta Med 36: 186 - 187.
- Malek FA, Moritz KU, Fanghanel J. 2003. Formaldehyde inhalation & open field behaviour in rats. Ind J Med Res 118: 90 - 96.
- Muralidharan P, Srikanth J 2010. Anti epileptic activity of *Morinda citrifolia* Linn fluid extract. EJ Chem 7: 612 - 616.
- Noni Juice from Maui 2006. Hawaii 2 Noni (*Morinda Citrifolia*): Scientific Studies & News .citado el 19 dic 2006 en el sitio http://noni-juice-hawaii.com/noni_info/SB-7-19-01.html
- Page C, Curtis M, Sutter M, Walker M, Hoffmann B 2002. Integrated pharmacology: capitulo 14 Drugs and the Nervous System. Mosby International Ltd.
- Potterat O, Hamburger M 2007. *Morinda citrifolia* (Noni) Fruit - Phytochemistry, Pharmacology, Safety. Planta Med 73: 191 - 199.
- Rethinam P, Sivaraman K. 2007. Noni (*Morinda citrifolia* L), the miracle fruit – A holistic review. Intl J Noni Res 2: 4 - 34
- Rogoz Z, Dziedzicka-Wasylewska M, Maj J. 1998. Pharmacological profile of venlafaxine, a new antidepressant, given acutely. Pol J Pharmacol 50: 107 - 115.
- Sánchez N, Bu M, Pérez-Saad H, Lara G. 2007. Evaluación de la actividad analgésica central y periférica de la *Morinda citrifolia* (Noni). VI Congreso Continental; III Congreso Iberoamericano y del Caribe de Productos y Medicinas Naturales. Palacio de las Convenciones de La Habana, Cuba.
- Silverman P. 1978. Exploration. In: Animal behaviour in the laboratory. Ed. Chapman and Hall, London 230 - 253 p.
- Sousa JC, Grandela C, Fernandez-Ruiz J, de Miguel R, de Sousa L, Magalhaes AI, Saraiva MJ, Sousa N, Palha JA. 2004. Transthyretin is involved in depression-like behaviour and exploratory activity. J Neurochem 88: 1052 - 1058.
- Vogel HG, Vogel WH 1996. Eds Cap. E.4.1.1. Potentiation of hexobarbital sleeping time. Drug discovery and evaluations. Pharmacological assays. (Versión electrónica).
- Wang MY, West BJ, Jensen CJ, Nowicki D, Su C, Palu AK, Anderson G. 2002. *Morinda citrifolia* (Noni): a literature review and recent advances in noni research. Acta Pharmacol Sin 23: 1127 - 1141.
- Yang J, Paulino R, Janke-Stedronsky S, Abawi F. 2007. Free-radical-scavenging activity and total phenols of noni (*Morinda citrifolia* L.) juice and powder in processing and storage. Food Chem 102: 302 - 308.
- Yang J, Gadi R, Paulino R, Thomson T. 2010. Total phenolics, ascorbic acid, and antioxidant capacity of noni (*Morinda citrifolia* L) juice and powder as affected by illumination during storage.. Food Chem 122: 627 - 632.
- Younos C, Rolland A, Fluorentin J, Lanhers MC, Misslin R, Mortier F. 1990. Analgesic and behavioural effects of *Morinda citrifolia*. Planta Med 5: 430 - 434.