

COMBINACIONES DE AGROQUÍMICOS CON INHIBIDORES METABÓLICOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad frente a la Solicitud de Patente estadounidense Ser. No. 63/170.265, presentada el 2 de abril de 2021, y Solicitud de Patente estadounidense Ser. No. 63/188.837, presentada el 14 de mayo de 2021, el contenido de cada una de las mismas queda incorporado por referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

Se describen combinaciones de agroquímicos e inhibidores metabólicos. Se describen además métodos para mejorar la eficacia de los agroquímicos mediante su uso en combinación con inhibidores metabólicos, y métodos para controlar pastos o malezas de hoja ancha utilizando un agroquímico e inhibidor metabólico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El glufosinato (fosfinotricina (ácido 2-amino-4-hidroxi(metil)fosfinoil]butanoico), junto con sus sales e isómeros, es uno de los herbicidas más importantes en la industria agroquímica. El glufosinato es un herbicida no selectivo de postemergencia que controla las especies de malezas de hoja ancha y de pasto.

La eficacia del glufosinato depende de las condiciones ambientales en el momento de la aplicación, tales como la intensidad de la luz, la humedad del suelo, el tamaño de las gotas de rociado y la humedad. Cuando estos parámetros de aplicación no son los ideales, el control de las malezas suele ser deficiente, lo que hace que el cultivador no quiera utilizar el herbicida.

Bledo (*Amaranthus palmeri*) y cáñamo de agua alto (*Amaranthus tuberculatus*) son dos de las malezas más importantes en los sistemas de cultivo agronómicos de los Estados Unidos. En el año 2022, se confirmó el Bledo resistente al glufosinato en Arkansas. Este es el primer caso de resistencia al glufosinato que ocurre en una especie de maleza de hoja ancha a nivel mundial (Priess et al. 2022 en prensa). Se espera que otras malezas adquieran resistencia al glufosinato, sus sales y sus isómeros mediante un metabolismo mejorado frente a los herbicidas. Las especies de malezas tales como *Chenopodium album*, *Digitaria purpurea*, *Galium verum*, *Ipomoea purpurea*, *Lythrum hyssopifolia*, *Digitaria purpurea*, y *Amaranthus palmeri* han mostrado algún grado de metabolismo del glufosinato. Cuando la resistencia al glufosinato evolucione, uno de los últimos medios eficaces de control químico para las malezas como *Amaranthus palmeri* se volverá ineficaz.

Por lo tanto, hay una necesidad en la técnica de proporcionar un medio para mejorar la eficacia del glufosinato, y sus sales e isómeros, bajo un rango de condiciones ambientales y para aumentar la vida útil sostenible de estos herbicidas.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

En un primer aspecto, la presente invención proporciona combinaciones que comprenden un agroquímico y un inhibidor metabólico. En algunas formas de realización, el agroquímico es glufosinato, o una sal o un isómero del mismo. En algunas formas de realización, el inhibidor metabólico es un inhibidor de glutatión S-transferasa, un inhibidor de la vía de glioxilato, un inhibidor del citocromo P450, o un inductor de especies reactivas de oxígeno (ERO). En algunas formas de

realización, el inhibidor metabólico es un polifenol.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona métodos para mejorar la eficacia de un agroquímico. Los métodos comprenden el uso del agroquímico en presencia de un inhibidor metabólico.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona métodos para controlar los pastos o las malezas de hoja ancha. Los métodos comprenden la aplicación de un agroquímico y un inhibidor metabólico a un campo que tiene las malezas. Adecuadamente, la cantidad eficaz del agroquímico es menor que la cantidad requerida de otra manera para el mismo control de malezas en ausencia del inhibidor metabólico bajo un conjunto particular de condiciones ambientales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **FIG. 1** muestra fotografías de los resultados de un experimento de campo tomadas a los 30 días de la aplicación. Se mezcló el inhibidor metabólico 4-cloro-7-nitrobenzofurazan (NBD-CL) con glufosinato a una tasa de 6,81 gramos de ingrediente activo por acre (g ia A^{-1}) y se aplicó a un campo a las 10 de la noche en condiciones oscuras (panel derecho). Los resultados se comparan con un campo tratado con glufosinato solo aplicado a la tasa etiquetada a las malezas más grandes que las etiquetadas a las 10 de la mañana (panel central) y a un campo no tratado (panel izquierdo).

La **FIG. 2** muestra fotografías de los resultados del mismo experimento de campo descrito en la FIG. 1 tomadas a los 30 días después de la aplicación. De nuevo, se mezcló el NBD-CL con glufosinato a una tasa de 6,81 g ia A^{-1} y se aplicó a las 10 de la noche (panel derecho). Los resultados se comparan con un campo tratado con glufosinato solo aplicado a la tasa etiquetada a las 10 de la noche

(panel central) y a un campo no tratado (panel izquierdo).

La **FIG. 3** muestra un gráfico de los resultados del experimento de campo descrito en las figuras 1-2. Se muestra el porcentaje de control del Bledo para los campos tratados con glufosinato solo aplicado a la tasa etiquetada a las 10 de la mañana y a las 10 de la noche, y para campos tratados con una combinación de glufosinato y NBD-CL a dos tasas (6,81 g ia A⁻¹ y 109 g ia A⁻¹) a las 10 de la noche.

La **FIG. 4** muestra un gráfico del control de Bledo 7 días después de la aplicación (DDA) de las combinaciones indicadas de inhibidor metabólico-glufosinato.

La **FIG. 5** muestra un gráfico del control de Bledo 14 días después de la aplicación (DDA) de las combinaciones indicadas de inhibidor metabólico-glufosinato.

La **FIG. 6** muestra el porcentaje de reducción de la biomasa del bledo en relación con el control no tratado de las combinaciones indicadas de inhibidor metabólico-glufosinato.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se describen composiciones y métodos para el control de pastos y malezas de hoja ancha en los cultivos. Como se demuestra en los ejemplos, la combinación de un inhibidor metabólico con glufosinato, o una sal o un isómero del mismo, aumenta la capacidad de controlar el bledo. Por lo tanto, una primera ventaja de la presente invención es que aumenta la eficacia de estos herbicidas. Adicionalmente, los inventores demostraron que una combinación de glufosinato, o una sal o un isómero del mismo, y un inhibidor metabólico reduce las limitaciones de aplicación, permitiendo la aplicación de estos herbicidas, por ejemplo, en

condiciones de poca luz, a pastos o malezas grandes, o en cantidades inferiores a las recomendadas en la técnica. Por lo tanto, una segunda ventaja de la presente invención es que hace posible un control más consistente de las malezas con herbicidas de glufosinato haciéndolos menos dependientes de las condiciones ambientales.

Composiciones:

En un primer aspecto, la presente invención proporciona combinaciones que comprenden un agroquímico y un inhibidor metabólico. Las combinaciones comprenden preferentemente una cantidad eficaz de un agroquímico y una cantidad eficaz de un inhibidor metabólico para controlar pasto o malezas de hoja ancha en un cultivo.

Como se utiliza en la presente invención, el término “agroquímico” se refiere a un producto químico utilizado en la agricultura. Los agroquímicos adecuados para utilizar con la presente invención incluyen, sin limitación, insecticidas, herbicidas, fungicidas, nematicidas, fertilizantes sintéticos, hormonas y otros agentes químicos de crecimiento, y almacenos concentrados de estiércol animal crudo. Una cantidad eficaz de un producto agroquímico es una cantidad que proporciona el efecto deseado para el cual el agroquímico está siendo utilizado solo o en combinación con un inhibidor metabólico. En algunas formas de realización, una cantidad eficaz de un agroquímico es una cantidad que proporciona el efecto deseado para el cual el agroquímico está siendo utilizado en combinación con un inhibidor metabólico pero que no proporciona el efecto deseado en ausencia del inhibidor metabólico.

En una forma de realización, el agroquímico es un herbicida. Una cantidad

eficaz de un herbicida es una cantidad capaz de controlar uno o más pastos o malezas de hoja ancha en un cultivo solo o en combinación con un inhibidor metabólico. En algunas formas de realización, una cantidad eficaz de un agroquímico es una cantidad que controla uno o más pastos o malezas de hoja ancha en un cultivo en combinación con un inhibidor metabólico descrito en la presente pero que no controla el pasto o maleza de hoja ancha en ausencia del inhibidor metabólico.

En algunas formas de realización, el agroquímico comprende glufosinato o una sal, éster o isómero del mismo. El glufosinato, ácido 2-amino-4-[hidroxi(metil)fosforil]butanoico, es un alfa-aminoácido no proteinogénico que es un ácido 2-aminobutanoico que está sustituido en la posición 4 con un grupo hidroxi(metil)fosforilo. El glufosinato, y sus sales e isómeros, inhiben irreversiblemente la glutamina sintetasa, una enzima necesaria para la producción de glutamina. La glutamina es un aminoácido que se necesita en muchas vías corriente abajo para el crecimiento y la fotosíntesis de las plantas. La aplicación de estos herbicidas conduce a la reducción de los niveles de glutamina, una ruptura en la vía del glioxilato, y la acumulación de sustratos que interactúan negativamente con la rubisco, lo que detiene la fotosíntesis y provoca la muerte de la planta (Weed Science 48:160-170, 2000).

En algunas formas de realización, el agroquímico es un isómero de glufosinato. El término "isómero" se utiliza para describir moléculas con una fórmula molecular idéntica pero con una disposición especial distinta de átomos. Como se utiliza en la presente invención, un isómero comprende al menos 70 % mol del isómero deseado en relación con todos los isómeros que tienen una fórmula molecular idéntica. En algunas formas de realización, un isómero

comprende al menos 80 % mol, 90 % mol, 95 % mol, 98 % mol, 99 % mol, o es un isómero enantioméricamente puro. En una forma de realización, el agroquímico es L-glufosinato, ácido (2S)-2-amino-4-[hidroxi(metil)fosfinoil]butírico. Un isómero de L-glufosinato comprende al menos 70 % mol de L-glufosinato. En algunas formas de realización, L-glufosinato comprende al menos 80 % mol, 90 % mol, 95 % mol, 98 % mol, 99 % mol, o es L-glufosinato enantioméricamente puro. El L-isómero de glufosinato es el herbicida activo. El uso de L-glufosinato permite un menos producto por acre que la mezcla racémica, reduce los costos de transporte y facilita la manipulación del agroquímico.

En algunas formas de realización, el agroquímico es una sal de glufosinato. Las sales adecuadas de glufosinato para su uso con la presente invención incluyen, entre otras, sales monosódicas, sales disódicas, sales monopotásicas, sales dipotásicas, sales de calcio, sales de amonio, sales $\text{NH}_3(\text{CH}_3)^+$, $-\text{NH}_2(\text{CH}_3)_2^+$, $\text{NH}(\text{CH}_3)_3^+$, $\text{NH}(\text{CH}_3)_2(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})^+$, y $\text{NH}_2(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})^+$ de glufosinato. Los ejemplos incluyen ácido 2-amino-4-(metilfosfinato)butírico de amonio, ácido 2-amino-4-(metilfosfinato)butírico de sodio, y ácido 2-amino-4-(metilfosfinato)butírico de potasio, ácido (2S)-2-amino-4-(metilfosfinato)butírico de amonio, ácido (2S)-2-amino-4-(metilfosfinato)butírico de sodio, y ácido (2S)-2-amino-4-(metilfosfinato)butírico de potasio.

En el ejemplo 2, los inventores demostraron que la eficacia de una composición identificada como KFD-581-01, que comprende una sal de amonio de al menos 91 % mol de L-isómero de glufosinato, es mejorada mediante la administración en combinación con un inhibidor metabólico. Por lo tanto, en algunas formas de realización, el agroquímico es una sal de L-glufosinato. En formas de realización específicas, el agroquímico es KFD-581-01.

Como se utiliza en la presente invención, un “inhibidor metabólico” es cualquier molécula o sustancia que inhibe una vía metabólica responsable de metabolizar el agroquímico en una célula vegetal. Al inhibir tales vías, los inhibidores metabólicos superan la tolerancia que una planta ha desarrollado contra un agroquímico particular. Los inhibidores metabólicos pueden incluir inhibidores peptidomiméticos y sintéticos. Una cantidad eficaz de un inhibidor metabólico es una cantidad que, cuando se utiliza con una cantidad eficaz de un agroquímico, hace posible o mejora la eficacia del agroquímico en comparación con la misma cantidad del agroquímico por sí solo. En las formas de realización donde el agroquímico es un herbicida, una cantidad eficaz del inhibidor metabólico mejora el control de uno o más pastos o malezas de hoja ancha en comparación con la misma cantidad del agroquímico por sí solo administrado bajo las mismas condiciones.

En algunas formas de realización, una mejora de la eficacia es una mejora en el efecto deseado para la cantidad eficaz del agroquímico en combinación con el inhibidor metabólico en comparación con la misma cantidad de agroquímico solo. La mejora puede ser al menos del 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 100% o entre 10 - 200%, 20 - 200%, 30 - 200% 40 - 200%, 50 - 200%, 60 - 200%, 70 - 200%, 80 - 200%, 90 - 200%, o 100 - 200%.

En algunas formas de realización, una mejora de la eficacia es una reducción en la cantidad eficaz del agroquímico necesario en combinación con el inhibidor metabólico para lograr el efecto deseado en comparación con la misma cantidad de agroquímico solo. La reducción puede ser al menos del 10%, 20%, 30%, 40%, o 50% o entre 10 - 90%, 20 - 90%, 30 - 90% 40 - 90% o 50 - 90%.

En aún otras formas de realización, la mejora de la eficacia es una mejora en

las condiciones ambientales bajo las cuales puede administrarse el agroquímico. El agroquímico por sí solo puede necesitar ser aplicado bajo condiciones ambientales particulares para lograr resultados adecuados. Estas condiciones pueden incluir la intensidad de la luz (aplicación durante las horas del día), la humedad, el viento y otras condiciones ambientales. La mejora cuando se combina el agroquímico con el inhibidor metabólico puede permitir la aplicación de la combinación en condiciones ambientales menos restrictivas. En una forma de realización, el agroquímico por sí solo debe aplicarse durante las horas del día si se aplica solo, pero puede aplicarse a cualquier hora del día cuando se aplica en combinación con el inhibidor metabólico

En aún otras formas de realización, la mejora en la eficacia es un aumento en el tiempo de administración del agroquímico a un campo basado en el tamaño o la emergencia de las malezas en un campo. El agroquímico puede ser aprobado para su uso en campos basándose en el tamaño o la emergencia de pastos y malezas de hoja ancha en un campo para lograr un control eficaz de los pastos o malezas de hoja ancha. Por ejemplo, el uso del agroquímico por sí solo puede ser recomendado en los pastos y las malezas de hoja ancha cuando tienen una altura inferior a 7,62 cm (3 pulgadas), inferior a 5,08 cm (2 pulgadas), inferior a 2,54 cm (1 pulgada). El agroquímico en combinación con el inhibidor metabólico puede proporcionar un control adecuado de pastos más grandes o más maduros y malezas de hoja ancha que el agroquímico por sí solo. Por ejemplo, la combinación de agroquímico e inhibidores metabólicos puede ser recomendada para su uso con pastos o malezas de hoja ancha que son más grandes que para el agroquímico por sí solo, tal como para malezas mayores de 7,62 cm (3 pulgadas) y hasta 101,6 cm (40 pulgadas) de alto. En los ejemplos, se demostró

que la combinación era eficaz para el control de las malezas cuando se aplica a malezas con una altura de 10,16 cm (4 pulgadas), 12,7 cm (5 pulgadas), y hasta 101,6 cm (40 pulgadas).

Los inhibidores metabólicos adecuados para su uso con la presente invención incluyen, entre otros, aquellos que funcionan mediante la inhibición de glutatión-S-transferasa (GST), la inhibición de la vía de glioxilato, la inhibición de un citocromo P450 o la inducción de especies reactivas de oxígeno (ERO). Los ejemplos de inhibidores metabólicos incluyen 4-cloro-7- nitrobenzofurazan (NBD-CL), curcumina, baicalina, baicaleína, ácido elágico, quercetina, morina, buteína, 2-hidroxil-chalcona, ácido tánico, quercetina, malato de dietilo, malatión (2-[(dimetoxifosforotioil)sulfanil]butanodioato de dietilo), clopirifos (O,O-Dietil O-3,5,6-tricloropiridin-2-il-fosforotioato), ácido etacrínico, fluridzina, isofuranonaftoquinona, lactona sesquiterpénica, gossipol, 6-(7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-4-iltio)hexanol, piriproso, catequina, resveratrol, hesperidina, ferulato de coniferilo, 1-cloro-2,4-dinitrobenceno (CDNB), kaempferol, genisteína, y éster dietílico de γ -glutamyl-S-(bencil)-cisteinil-R(-)-fenilglicina (TLK199, ezatiostat, Telintra®).

En algunas formas de realización, el inhibidor metabólico es un inhibidor de glutatión-S-transferasa. Un “inhibidor de glutatión-S-transferasa (GST)” es un compuesto o sustancia que inhibe la enzima glutatión-S-transferasa (GST). Los inhibidores de GST actúan uniéndose al sitio de unión “G” o al sitio de unión “H” de la enzima glutatión S transferasa. Adecuadamente, el inhibidor de GST inhibe la actividad de GST en al menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 99%. La actividad de GST puede detectarse, por ejemplo, midiendo la formación de productos conjugados de sustratos como el glutatión reducido (GSH) y el 1-cloro-2,4-dinitrobenceno (CDNB) utilizando un espectrofotómetro. La

actividad de GST puede detectarse utilizando un ensayo comercialmente disponible, tal como el ensayo GSH/GSSG-Glo™ basado en luminiscencia de Promega, o el kit de actividad fluorescente de glutatión S-transferasa basado en fluorescencia de Invitrogen. Los inhibidores adecuados de GST para utilizar con la presente invención incluyen, entre otros, 4-cloro-7-nitrobenzofurazan (NBD-CL), ácido elágico, curcumina, quercetina, baicalina, maleato de dietilo, malatión, y clorpirifos.

En algunas formas de realización, el inhibidor metabólico es un inhibidor de la vía de glioxilato. Un “inhibidor de la vía de glioxilato” es un compuesto o sustancia que inhibe la vía de glioxilato. La vía de glioxilato (también conocida como el ciclo del glioxilato) es una vía anabólica que convierte acetil-CoA en succinato para la síntesis de carbohidratos y desempeña un papel central en el metabolismo de los patógenos. La vía de glioxilato utiliza dos enzimas clave: malato sintasa (MS) e isocitrato liasa (ICL), y los inhibidores de la vía de glioxilato más reportados se dirigen a la primera enzima de la vía (es decir, ICL). Sin embargo, el inhibidor de la vía de glioxilato puede dirigirse a cualquier enzima involucrada en esta vía, incluyendo MS, ICL, citrato sintasa, aconitasa, succinato deshidrogenasa, fumarasa, y malato deshidrogenasa. Adecuadamente, el inhibidor de la vía de glioxilato puede inhibir una enzima utilizada en la vía de glioxilato en al menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 99%. Se puede medir la inhibición enzimática utilizando ensayos enzimáticos convencionales, tales como ensayos que miden la formación de un producto de reacción enzimática. Por ejemplo, en el caso de ICL, se puede medir la formación del producto NADH utilizando una lectura colorimétrica. También se puede detectar la actividad de ICL utilizando un ensayo comercialmente disponible, tal

como el Kit de Ensayo de Microplacas de Isocitrato Liasa de Cohesion Biosciences. Los inhibidores adecuados de la vía de glioxilato incluyen, entre otros, ácido cafeico y ácido cinámico.

En algunas formas de realización, el inhibidor metabólico es un inhibidor del citocromo P450. Un “inhibidor del citocromo P450” es un compuesto o sustancia que inhibe un citocromo P450. Las enzimas del citocromo P450 son una superfamilia de monooxigenasas que contienen hemo que desempeñan un papel central en la desintoxicación de xenobióticos, tales como los fármacos. Además, estas enzimas participan en la biosíntesis de metabolitos secundarios, antioxidantes y fitohormonas. Adecuadamente, el inhibidor del citocromo P450 puede inhibir una enzima del citocromo P450 en al menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 99%. La inhibición de un citocromo P450 puede medirse como una disminución en la formación de los metabolitos de esa enzima. La inhibición del citocromo P450 puede detectarse mediante un ensayo comercialmente disponible, tal como el ensayo de inhibición del citocromo P450 (CYP) (IC_{50}) de Cyprotex o el ensayo P450-Glo™ CYP3A4 de Promega. Los inhibidores adecuados del citocromo P450 incluyen, entre otros, amiodarona, amitrol, claritromicina (Biaxin), clotrimazol, diltiazem (Cardizem), eritromicina, fluoxetina (Prozac), jugo de pomelo, ketoconazol, malatión, metronidazol (Flagyl), mibefradil, nicardipina, paroxetina (Paxil), butóxido de piperonilo, telitromicina (Ketek), terbinafina (Lamisil), y verapamil.

En algunas formas de realización, el inhibidor metabólico es un inductor de especies reactivas de oxígeno (ERO). Un “inductor de ERO” es un compuesto o sustancia que induce la formación de ERO. ERO son moléculas inestables que contienen oxígeno y que reaccionan fácilmente con otras moléculas. Se forman

durante el metabolismo oxidativo y las respuestas al estrés debido a la aceptabilidad de electrones del oxígeno. Los ejemplos de ERO incluyen peróxidos, superóxido, radical hidroxilo, oxígeno singlete y alfa-oxígeno. Los inductores de ERO promueven una mayor producción de ERO, lo que puede dar como resultado un daño significativo a las estructuras celulares, ADN, ARN, proteínas y similares. Los inductores de ERO adecuados incluyen, entre otros, saflufenacilo (N'-{2-Cloro-4-fluoro-5-[1,2,3,6-tetrahidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1-il]benzoil}-N-isopropil-30 N-metilsulfamida), metribuzina (4-Amino-6-terc-butil-3-metilsulfanil-1,2,4-triazin-5-ona), paraquat (dicloruro de 1,1'-dimetil-4,4'-bipiridinio), y bentazon (2,2-dióxido de 3-isopropil-1H-2,1,3- benzotiadiazin-4(3H)-ona).

En algunas formas de realización, el inhibidor metabólico es un polifenol. Los “polifenoles” son una familia de compuestos orgánicos que se encuentran abundantemente en las plantas y se caracterizan por contener múltiples anillos fenólicos. Los polifenoles incluyen flavonoides (por ejemplo, flavonas, flavonoles, flavanoles, flavanonas, isoflavonas, proantocianidinas, alcaloides flavoninoides y antocianinas), ácidos fenólicos, y lignanos. Los polifenoles pueden inhibir el metabolismo del glufosinato a través de uno o más mecanismos diferentes. Por ejemplo, algunos polifenoles inhiben GST, la vía de glioxilato o un citocromo P450. Notablemente, este grupo de inhibidores incluye varios que se consideran seguros para el consumo humano, tales como curcumina, baicalina, ácido tánico, ácido elágico, ácido cafeico y quercetina.

En una forma de realización, ejemplificada por el ejemplo 1, el agroquímico es glufosinato y el inhibidor metabólico es 4-cloro-7-nitrobenzofurazan (NBD-CL). En otra forma de realización, ejemplificada por el ejemplo 2, el agroquímico es

KFD-581-01 y el inhibidor metabólico es curcumina, baicalina, ácido elágico, quercetina o ácido cafeico.

En algunas formas de realización, se utilizan dos o más inhibidores metabólicos diferentes en las composiciones y métodos descritos en la presente invención. Cuando se utilizan dos o más inhibidores metabólicos diferentes, los inhibidores metabólicos pueden funcionar por mecanismos iguales o diferentes.

Las combinaciones de la presente invención pueden ser formuladas como preparación húmeda o seca, incluyendo como solución, emulsión, concentrado, suspensión, polvillo, polvo, pasta o gránulo. La formulación de la combinación debe seleccionarse en vista de su finalidad prevista. En cada caso, la formulación debe prepararse para asegurar una distribución fina y uniforme del agroquímico.

Las combinaciones que comprenden un agroquímico y un inhibidor metabólico descritas en la presente invención pueden comprender además otros aditivos. Pueden utilizarse aditivos para mejorar la actividad de la composición o para modificar sus propiedades físicas.

En algunas formas de realización, las combinaciones comprenden además uno o más adyuvantes. Como se utiliza en la presente invención, un “adyuvante” es cualquier sustancia incluida en una formulación agroquímica o agregada al tanque de rociado para mejorar la actividad agroquímica o las características de aplicación. Los adyuvantes adecuados incluyen, entre otros, un agente humectante, penetrante, esparcidor, portador, dispersante, disolvente, codisolvente, formador de depósitos, agente estabilizante, conservante, emulsionante, agente antiespumante, agente anticongelante, agente amortiguador, agente de compatibilidad, antiderivante, fertilizante, colorante, aglutinante, agente gelificante, y similares.

En algunas formas de realización, el adyuvante comprende un tensioactivo. Los tensioactivos reducen la tensión superficial de las moléculas de agua, permitiendo que cada gota de agua cubra una mayor área superficial de la hoja. Como resultado, los tensioactivos mejoran el rendimiento de los productos agroquímicos aumentando el contacto con la superficie, reduciendo la escorrentía y aumentando la penetración en las hojas, y pueden funcionar como esparcidores, formadores de depósitos, emulsionantes, agentes humectantes o similares. El tensioactivo puede ser no iónico (es decir, no cargado molecularmente), aniónico (es decir, cargado negativamente), catiónico (es decir, cargado positivamente), o anfótero (es decir, cargado positiva y negativamente). Los tensioactivos no iónicos adecuados pueden comprender uno o más de dimetilpolisiloxanos, alcanolamidas, ácidos grasos libres, y éteres de alquil aril polioxilcano.

En algunas formas de realización, el adyuvante comprende un aceite para cultivo. Los "aceites para cultivos" son aceites a base de petróleo que se utilizan para aumentar la eficacia de los productos agroquímicos. Los aceites para cultivos pueden retardar el secado de una gota de agroquímico sobre la superficie de la hoja, aumentar la absorción del agroquímico, mejorar la penetración, y similares. Los aceites de cultivo adecuados incluyen, entre otros, aceite metilado de semillas y aceite vegetal. En algunas formas de realización, el aceite para cultivos es proporcionado como un concentrado de aceite para cultivos, es decir, una mezcla de un aceite para cultivos y un emulsionante tensioactivo.

Métodos para mejorar la eficacia de un producto agroquímico:

En los ejemplos, los inventores demuestran que la adición de un inhibidor metabólico (es decir, NBD-CL, curcumina, baicalina, ácido elágico, quercetina, o ácido cafeico) a un producto agroquímico (es decir, glufosinato o una sal de un

isómero del mismo) mejoró la eficacia del producto agroquímico (es decir, su capacidad para controlar la maleza Bledo (*Palmer amaranth*)). Por lo tanto, en un segundo aspecto, la presente invención proporciona métodos para mejorar la eficacia de un agroquímico. Los métodos comprenden el uso del agroquímico en presencia de un inhibidor metabólico.

Métodos para controlar las malezas

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona métodos para controlar los pastos o las malezas de hoja ancha. Los métodos comprenden la aplicación de un agroquímico y un inhibidor metabólico a un campo que tiene los pastos o las malezas. El agroquímico y el inhibidor metabólico pueden ser aplicados ya sea como una formulación combinada (por ejemplo, como una combinación descrita en la presente) o como formulaciones separadas. Los métodos abarcan la inhibición del crecimiento o la proliferación de un pasto o maleza o la matanza del pasto o maleza. En algunas formas de realización, los métodos se utilizan para controlar los pastos o malezas de hoja ancha en un cultivo y los métodos comprenden la aplicación del producto agroquímico e inhibidor metabólico a un campo que comprende el cultivo. Un experto en la técnica apreciará que puede ser necesario ajustar las tasas de aplicación del producto agroquímico y el inhibidor metabólico en base a diversos factores tales como el cultivo que se está cultivando, la maleza que se está tratando, el inhibidor metabólico que se está utilizando, y las condiciones ambientales.

Como se utiliza en la presente invención, la expresión “control de malezas” se refiere a cualquier medida observable de control del crecimiento de las plantas. El control de malezas puede comprender la eliminación de una planta, la inhibición

del crecimiento, la reproducción y/o la proliferación de una planta, la remoción o destrucción de una planta y/o la disminución de la actividad de una planta. El control de malezas se puede medir mediante una evaluación visual de la mortalidad de las plantas y/o la reducción del crecimiento y a menudo se presenta como un porcentaje relativo a las plantas no tratadas. Por ejemplo, se puede medir el control de las malezas en términos de reducción media del peso de la planta o del porcentaje de plantas que no emergen después de la aplicación de herbicidas en preemergencia. En los ejemplos, se clasificó visualmente el control de malezas en función de la reducción del crecimiento de las plantas, necrosis o muerte de las plantas en una escala del 0 al 100% en relación con las plantas no tratadas, donde un 0% representa ninguna reducción en el crecimiento de malezas y un 100% representa la muerte completa de las malezas.

En algunas formas de realización, los métodos logran una tasa comercialmente aceptable de control de malezas. La tasa comercialmente disponible de control de malezas varía según la especie de maleza, el grado de infestación, las condiciones ambientales, y la planta de cultivo asociada. Normalmente, el control de malezas comercialmente eficaz se define como la destrucción o inhibición de al menos aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% o 90% de las plantas de malezas. Aunque es generalmente preferible desde un punto de vista comercial que al menos 70-80% de las malezas sean destruidas o inhibidas, el control de malezas comercialmente aceptable puede ocurrir a niveles mucho más bajos de destrucción o inhibición, particularmente con las malezas muy nocivas y resistentes a herbicidas.

En algunas formas de realización, el control de malezas se logra conjuntamente con una cantidad comercialmente aceptable de daño al cultivo.

Una “cantidad comercialmente aceptable de daño” es una cantidad de daño que no da como resultado una pérdida significativa de rendimiento (es decir, una cantidad que deja parte o todo el cultivo disponible para el uso previsto del cultivo). El daño al cultivo puede medirse evaluando el marchitamiento, retraso en el crecimiento, amarillamiento, deformación del tejido vegetal o muerte del tejido vegetal. La cantidad de daño comercialmente aceptable varía según la especie de cultivo, el grado de infestación, las condiciones ambientales, y la maleza que infesta el cultivo. Normalmente, una cantidad de daño comercialmente aceptable es inferior a aproximadamente 25%, 20%, 15%, 10%, o 5%. En ciertas formas de realización, la cantidad de daño al cultivo producido por el uso del agroquímico y del inhibidor metabólico no es superior al 50%, 40%, 30%, 20%, o 10% superior al daño al cultivo producido por el uso de la misma cantidad del agroquímico por sí solo.

Cualquier maleza controlada por un agroquímico puede ser objeto de los métodos de la presente invención. Por ejemplo, el glufosinato, y sus sales e isómeros, son utilizados para controlar un amplio rango de especies de malezas y pastos de hoja ancha incluyendo, entre otras, especies de hoja ancha, monocotiledóneas, y *Cyperus*. Los ejemplos de especies de malezas incluyen Bledo (*Amaranthus palmeri*), cáñamo de agua alto (*Amaranthus tuberculatus*), *Lolium* spp. y otros pastos, *Conyza* spp. Malvaceae, campanitas, sesbania (*Sesbania bispinosa*), Persicaria mayor (*Polygonum pensylvanicum*), y coquillo amarillo.

En una forma de realización, el agroquímico glufosinato y el inhibidor metabólico 4-cloro-7-nitrobenzofurazan (NBD-CL) se utilizan para controlar las malezas.

En otra forma de realización, el agroquímico glufosinato y el inhibidor metabólico baicalina se utilizan para controlar las malezas.

En otra forma de realización, el agroquímico l-glufosinato y el inhibidor metabólico 4-cloro-7-nitrobenzofurazan (NBD-CL) se utilizan para controlar las malezas.

En otra forma de realización, el agroquímico l-glufosinato y el inhibidor metabólico baicalina se utilizan para controlar las malezas.

En otra forma de realización, el agroquímico l-glufosinato y el inhibidor metabólico curcumina se utilizan para controlar las malezas.

En otra forma de realización, el agroquímico l-glufosinato y el inhibidor metabólico ácido elágico se utilizan para controlar las malezas.

En otra forma de realización, el agroquímico l-glufosinato y el inhibidor metabólico quercetina se utilizan para controlar las malezas.

En otra forma de realización, el agroquímico l-glufosinato y el inhibidor metabólico ácido cafeico se utilizan para controlar las malezas.

En otra forma de realización, el agroquímico l-glufosinato y el inhibidor metabólico 4-cloro-7-nitrobenzofurazan (NBD-CL) se utilizan para controlar las malezas, y el NBD-CL se utiliza a una tasa de aplicación de 10 g de ia/ha a 80 g de ia/ha.

En otra forma de realización, el agroquímico l-glufosinato y el inhibidor metabólico 4-cloro-7-nitrobenzofurazan (NBD-CL) se utilizan para controlar las malezas, y el NBD-CL se utiliza a una tasa de aplicación de 10 g de ia/ha a 40 g de ia/ha.

En otra forma de realización, el agroquímico l-glufosinato y el inhibidor metabólico baicalina se utilizan para controlar las malezas, y la baicalina se utiliza

a una tasa de aplicación de 10 g de ia/ha a 80 g de ia/ha.

En otra forma de realización, el agroquímico l-glufosinato y el inhibidor metabólico baicalina se utilizan para controlar las malezas, y la baicalina se utiliza a una tasa de aplicación de 30 g de ia/ha a 80 g de ia/ha.

En otra forma de realización, el agroquímico l-glufosinato y el inhibidor metabólico curcumina se utilizan para controlar las malezas, y la curcumina se utiliza a una tasa de aplicación de 10 g de ia/ha a 80 g de ia/ha.

En otra forma de realización, el agroquímico l-glufosinato y el inhibidor metabólico curcumina se utilizan para controlar las malezas, y la curcumina se utiliza a una tasa de aplicación de 30 g de ia/ha a 80 g de ia/ha.

En otra forma de realización, el agroquímico l-glufosinato y el inhibidor metabólico ácido elágico se utilizan para controlar las malezas, y el ácido elágico se utiliza a una tasa de aplicación de 10 g de ia/ha a 80 g de ia/ha.

En otra forma de realización, el agroquímico l-glufosinato y el inhibidor metabólico ácido elágico se utilizan para controlar las malezas, y el ácido elágico se utiliza a una tasa de aplicación de 30 g de ia/ha a 80 g de ia/ha.

En otra forma de realización, el agroquímico l-glufosinato y el inhibidor metabólico quercetina se utilizan para controlar las malezas, y la quercetina se utiliza a una tasa de aplicación de 10 g de ia/ha a 80 g de ia/ha.

En otra forma de realización, el agroquímico l-glufosinato y el inhibidor metabólico ácido cafeico se utilizan para controlar las malezas, y el ácido cafeico se utiliza a una tasa de aplicación de 10 g de ia/ha a 80 g de ia/ha.

En otra forma de realización, el agroquímico l-glufosinato y el inhibidor metabólico ácido cafeico se utilizan para controlar las malezas, y el ácido cafeico se utiliza a una tasa de aplicación de 10 g de ia/ha a 40 g de ia/ha.

En otra forma de realización, ejemplificada por el ejemplo 1, el agroquímico glufosinato y el inhibidor metabólico 4-cloro-7-nitrobenzofurazan (NBD-CL) se utilizan para controlar el bleo. En otra forma de realización, ejemplificada por el ejemplo 2, el agroquímico KFD-581-01 y el inhibidor metabólico curcumina, baicalina, ácido elágico, quercetina o ácido cafeico se utilizan para controlar el bleo.

Pueden utilizarse los métodos de la presente invención para controlar los pastos o las malezas de hoja ancha en cualquier cultivo que pueda tolerar el agroquímico a las tasas aplicadas o para controlar las malezas en un campo sin sembrar o que aún no ha sido sembrado. Por ejemplo, en las formas de realización en las que el agroquímico es glufosinato, o una sal o isómero del mismo, los métodos pueden utilizarse con canola, maíz, algodón, arroz, soja, remolacha azucarera, verduras de raíz y tubérculo, verduras de hoja, verduras de hoja brassica, granos pequeños (por ejemplo, cebada, trigo sarraceno, avena, centeno, teosinte, triticale y trigo), y bayas u otras plantas frutales. En algunas formas de realización, el cultivo tratado es resistente al glufosinato y a su sal e isómeros. Muchos cultivos que son resistentes a estos herbicidas fueron creados a través de ingeniería genética. Por lo tanto, en algunas formas de realización, el cultivo tratado es transgénico o está modificado genéticamente para que sea resistente a estos herbicidas. Como se utiliza en la presente invención, el término “transgénico” describe un organismo o célula que contiene material genético que ha sido introducido artificialmente. La edad de las plantas tratadas puede variar, y la edad en la que el agroquímico es más eficaz dependerá de la planta tratada.

Se puede utilizar cualquier método de aplicación adecuado para aplicar el producto agroquímico y el inhibidor metabólico en el campo. Los productos

agroquímicos pueden ser aplicados mediante diversos medios incluyendo, entre otros, pulverizadores de pluma, pulverización aérea, aplicación con drones, vaporizadores, mantas limpiadoras, aplicadores de mecha de cuerda, buscadores de malezas, quimigación, impregnación sobre fertilizante, recubrimiento sobre fertilizante, aplicación de precisión y pulverizadores de mochila. Por ejemplo, el glufosinato, y sus sales e isómeros, pueden utilizarse en aplicaciones por encima de la superficie, como pulverización foliar para el control de las malezas emergidas, o en aplicaciones de quema al voleo antes de la siembra o de la emergencia del cultivo en los cultivos en hilera etiquetados. El glufosinato, y sus sales e isómeros, pueden ser aplicados en el medio, el agua de riego o las soluciones hidropónicas utilizadas para propagar plantas, o pueden ser aplicados directamente al follaje de plantas que se cultivan en el suelo o en otros medios en un campo, invernadero o cámara de crecimiento vegetal.

Los agroquímicos y los inhibidores metabólicos de la presente invención pueden ser aplicados en combinación con otras sustancias agroquímicamente activas, tales como otros herbicidas, fungicidas, o insecticidas. La aplicación de varios herbicidas con distintos mecanismos de acción puede ser útil, por ejemplo, para el tratamiento de campos con malezas resistentes a herbicidas como pata de gallo. Los tratamientos con herbicidas también pueden ser aplicados en combinación con protectores, fertilizantes y/o reguladores del crecimiento, por ejemplo en forma de una mezcla lista o de una mezcla de tanque.

A menos que se especifique o indique lo contrario por contexto, los términos “un”, “una”, “el” y “la” significan “uno o más”. Por ejemplo, “una molécula” debe interpretarse como “una o más moléculas”.

Como se utilizan en la presente invención, “alrededor de”,

“aproximadamente”, “sustancialmente” y “significativamente” serán entendidos por las personas con conocimiento común de la técnica y variarán en cierta medida en el contexto en el que se utilizan. Si hay usos del término que no son claros para las personas con conocimiento normal de la técnica dado el contexto en el que se utiliza, “alrededor de” y “aproximadamente” significarán más o menos $\leq 10\%$ del término en particular y “sustancialmente” y “significativamente” significarán más o menos $> 10\%$ del término en particular.

Como se utilizan en la presente invención, los términos “incluyen” e “que incluyen” tienen el mismo significado que los términos “comprenden” y “que comprenden”. Los términos “comprenden” y “que comprenden” deben interpretarse como términos de transición “abiertos” que permiten la inclusión de componentes adicionales a los componentes mencionados en las reivindicaciones. Los términos “consisten” y “que consisten en” deben interpretarse como términos de transición “cerrados” que no permiten la inclusión de componentes adicionales distintos de los componentes mencionados en las reivindicaciones. La expresión “que consiste esencialmente en” debe interpretarse como parcialmente cerrada y que permite la inclusión solamente de componentes adicionales que no alteren fundamentalmente la naturaleza del objeto reivindicado.

Todos los métodos descritos en la presente invención pueden llevarse a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o de un lenguaje ejemplar (por ejemplo, “tal como”) que se proporciona en la presente invención, pretende simplemente explicar mejor la invención y no supone una limitación al alcance de la misma, a menos que se reivindique lo contrario. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse como una indicación

de que cualquier elemento no reivindicado es esencial para la práctica de la invención.

Todas las referencias, incluyendo las publicaciones, solicitudes de patentes y patentes, citadas en la presente invención se incorporan por referencia en la misma medida que si cada referencia se indicara individual y específicamente que se incorpora por referencia y se expusiera en su totalidad en la presente invención.

En la presente se describen los aspectos preferidos de esta invención, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Las variaciones de esos aspectos preferidos pueden llegar a ser evidentes para las personas con conocimiento normal de la técnica al leer la descripción anterior. Los inventores esperan que una persona con conocimiento normal de la técnica emplee tales variaciones según lo apropiado, y los inventores pretenden que la invención se practique de forma distinta a la descrita específicamente en la presente invención. Por consiguiente, esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes del objeto mencionado en las reivindicaciones adjuntas a la presente de acuerdo con lo permitido por la ley aplicable. Además, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las posibles variaciones de los mismos está abarcada por la invención a menos que se indique lo contrario en la presente invención o que se diga lo contrario claramente por el contexto.

EJEMPLOS

Ejemplo 1.

En agosto se llevó a cabo un experimento de campo en Fayetteville, AR, para evaluar la adición de un inhibidor metabólico de amplio espectro al glufosinato

cuando se aplica de noche. Se aplicó un tratamiento de “glufosinato solo” a las 10 de la mañana y a las 10 de la noche a 236 g de ia A⁻¹, para permitir la comparación con una aplicación comercial estándar y la comparación con una aplicación con actividad reducida debido a la falta de intensidad de la luz, respectivamente (FIG. 1, FIG. 2). Se mezcló un inhibidor metabólico, 4-cloro-7-nitrobenzofurazan (NBD-CL), con glufosinato en dos tasas (6,8 g de ia A-1 y 109 g de ia A-1) y se aplicó a las 10 de la noche en condiciones oscuras. El tratamiento combinado (es decir, glufosinato + NBD-CL) proporcionó un control del 99% del bleo de 101,6 cm (40 pulgadas) de altura cuando se aplicó a las 10 de la noche en ambas tasas probadas (FIG. 3; Tabla 1). En cambio, cuando se aplicó glufosinato solo a las 10 de la mañana y a las 10 de la noche, solamente se logró un 74% y 60% de control del bleo, respectivamente. Por lo tanto, la adición de un inhibidor metabólico al glufosinato elimina la variabilidad en su eficacia debido a la intensidad de la luz. De acuerdo con la etiqueta de glufosinato por sí solo (es decir, cuando no se utiliza con ningún inhibidor metabólico), el bleo debe tener menos de 10,16 cm (4 pulgadas) de alto cuando se trata con glufosinato para un control eficaz. Por lo tanto, la adición de este inhibidor permitió al glufosinato controlar bleo más grande que el etiquetado.

Tabla 1. Control del bleo

Tasa de	Tratamiento	Tiempo	Control del bleo
	(g ia A ⁻¹)		(%)*
Glufosinato	236	10 am	74b
Glufosinato	236	10 pm	60c
Glufosinato + NBD-CL	236 + 6,8	10 pm	99a

*Las letras diferentes que siguen a estos valores indican que son estadísticamente diferentes según la prueba de diferencia mínima significativa (LSD) protegida de Fisher con un valor alfa de 0,05.

Ejemplo 2.

En marzo se llevó a cabo un experimento de invernadero en el cual se agregaron bloqueadores de la GST flavonoides a una sal de amonio de L-glufosinato, es decir, KFD-581-01, para evaluar su efecto sobre la eficacia del glufosinato. Los bloqueadores de la GST flavonoides probados incluyeron: curcumina, baicalina, ácido elágico, quercetina, y ácido cafeico.

Se aplicaron los tratamientos específicos enumerados en la Tabla 2 a un campo infestado con una plaga de malezas Bledo (*Amaranthus palmeri*). Se aplicaron los tratamientos 38 días después de la siembra a un volumen de aplicación de 150L/ha. En la aplicación, la maleza poseía típicamente 6-8 hojas y tenía 8-12 cm de alto. Se aplicaron los tratamientos con un pulverizador de cabina de DeVries Precision utilizando una boquilla TeeJet 8002.

Tabla 2. Tratamientos

1. Testigo no tratado
2. KFD-580-01 @ 300 g ia/ha
3. KFD-580-01 @ 300 g ia/ha + NBD-CL @ 17 g ia/ha
4. KFD-580-01 @ 300 g ia/ha + NBD-CL @ 34 g ia/ha
5. KFD-580-01 @ 300 g ia/ha + NBD-CL @ 67 g ia/ha
6. KFD-580-01 @ 300 g ia/ha + Curcumina @ 17 g ia/ha

7. KFD-580-01 @ 300 g ia/ha + Curcumina @ 34 g ia/ha
8. KFD-580-01 @ 300 g ia/ha + Curcumina @ 67 g ia/ha
9. KFD-580-01 @ 300 g ia/ha + Baicalina @ 17 g ia/ha
10. KFD-580-01 @ 300 g ia/ha + Baicalina @ 34 g ia/ha
11. KFD-580-01 @ 300 g ia/ha + Baicalina @ 67 g ia/ha
12. KFD-580-01 @ 300 g ia/ha + Ácido Elágico @ 17 g ia/ha
13. KFD-580-01 @ 300 g ia/ha + Ácido Elágico @ 34 g ia/ha
14. KFD-580-01 @ 300 g ia/ha + Ácido Elágico @ 67 g ia/ha
15. KFD-580-01 @ 300 g ia/ha + Quercetina @ 17 g ia/ha
16. KFD-580-01 @ 300 g ia/ha + Quercetina @ 34 g ia/ha
17. KFD-580-01 @ 300 g ia/ha + Quercetina @ 67 g ia/ha
18. KFD-580-01 @ 300 g ia/ha + Ácido Cafeico @ 17 g ia/ha
19. KFD-580-01 @ 300 g ia/ha + Quercetina @ 34 g ia/ha
20. KFD-580-01 @ 300 g ia/ha + Quercetina @ 67 g ia/ha

Resultados:

A los 7 días de la aplicación (DDA) todos los aditivos bloqueadores de GST, excepto la tasa de 17 g ia/ha de curcumina, aumentaron el nivel de control de Bledo (Palmer amaranth) por encima del proporcionado por KFD-581-01 por sí solo (FIG. 4). Los tratamientos más eficaces fueron las dos tasas más altas de baicalina y todas las tasas de ácido elágico, quercetina y ácido cafeico (FIG. 4).

Alrededor de los 14 DDA, el control del bledo había disminuido en todos los tratamientos (FIG. 5). Esto se debió probablemente a que la aplicación se realizó entre 10 y 14 días más tarde que una aplicación típica en el campo para dificultar el control del bledo. Como resultado, observamos un nivel de control inicial más

bajo y un nivel más alto de crecimiento para todos los tratamientos. Incluso en estas condiciones menos que ideales, las tasas más altas de baicalina, ácido elágico y ácido cafeico aumentaron los niveles de control del bleo en comparación con KFD-581-01 aplicado por sí solo a 14 DDA (FIG. 5).

Se midió la reducción de la biomasa sobre el suelo en comparación con el testigo no tratado a los 14 DDA (FIG. 6). Los resultados de esta evaluación fueron coherentes con las evaluaciones visuales descritas anteriormente, es decir, los tratamientos que parecían ser más eficaces dieron como resultado mayores reducciones de la biomasa. Las tasas más altas de ácido elágico y quercetina produjeron las mayores reducciones en la biomasa (FIG. 6).

Conclusiones:

Cuando se aplica al bleo en una etapa avanzada de crecimiento, la adición de baicalina, ácido elágico, quercetina o ácido cafeico al KFD-581-01 mejoró la eficacia visual y el porcentaje de reducción de la biomasa en comparación con KFD-581-01 por sí solo.

Las diferencias más claras entre los compuestos se dieron a los 7 DDA. A los 7 DDA, las dos tasas más altas de baicalina, y todas las tasas de ácido elágico, quercetina, y ácido cafeico fueron más eficaces que cualquier tasa de curcumina o NBD-CL. La eficacia fue mayor con la tasa más alta (es decir, 67 g ia/ha) para todos los compuestos, excepto para NBD-CL y el ácido cafeico, que mostraron una eficacia reducida a la tasa más alta en comparación con las tasas bajas o medias.