



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial



CARTA PATENTE N.º PI 0507454-1

Patente de Invenção

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito : PI 0507454-1

(22) Data do Depósito : 04/02/2005

(43) Data da Publicação do Pedido : 25/08/2005

(51) Classificação Internacional : C07C 31/34

(30) Prioridade Unionista : 04/02/2004 US 60/541,818

(54) Título : PURIFICAÇÃO DE 1,1,1,3,3,3-HEXAFLUOROISOPROPANOL

(73) Titular : HALOCARBON PRODUCTS CORPORATION, Sociedade Norte Americana. Endereço: 887 Kinderkamack Road,- River Edge, - NJ 07661, Estados Unidos (US).

(72) Inventor : PAUL MAZZELL, JR. Endereço: 1105 Grasmere Court, Aiken SC 29803, Estados Unidos. Cidadania: Norte Americana.; JOEL SWINSON. Endereço: 1407 Ashwood Drive, Evan GA 30809, Estados Unidos. Cidadania: Norte Americana.; BARRY JONES. Endereço: 3521 Stevens Way, Martinez GA 30907, Estados Unidos. Cidadania: Norte Americana.; DANIEL GRAHAM. Endereço: 4137 Meriden Avenue, Martinez, GA 30907, Estados Unidos. Cidadania: Norte Americana.

Prazo de Validade : 20 (vinte) anos contados a partir de 04/02/2005, observadas as condições legais.

Expedida em : 29 de Julho de 2014.

Assinado digitalmente por
Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patentes



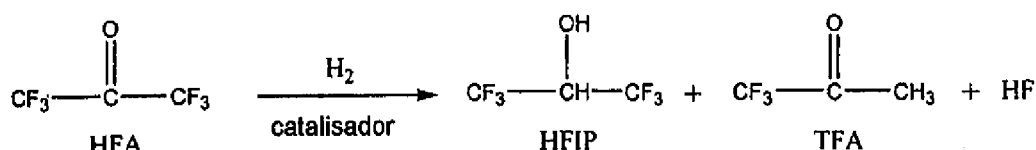
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PURIFICAÇÃO DE 1,1,1,3,3,3-HEXAFLUOROISOPROPANOL"**.

Este pedido reivindica a prioridade do Pedido de Patente Provisório U.S. nº 60/541.818, depositado em 04 de fevereiro de 2004.

5 A presente invenção refere-se a um processo para a purificação de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol.

O 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP) é um líquido branco aquoso transparente, que é solúvel em água e muitos solventes orgânicos. Por causa de suas propriedades fortes de ligação ao hidrogênio, o HFIP pode também ser usado como um solvente para muitos tipos diferentes de polímeros. O HFIP é também usado para preparar ésteres fluorados de polímeros de poliacrilato e polimetacrilato, e preparar produtos farmacêuticos sintéticos.

15 O HFIP pode ser preparado de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroacetona (HFA) mediante a redução catalítica de acordo com o seguinte esquema:



O catalisador de hidrogenação é geralmente um metal de níquel, paládio, rutênio, ródio ou platina, ou um composto contendo um ou mais destes metais. Um subproduto da redução catalítica é 1,1,1-trifluoroacetona (TFA, que é muito difícil de se separar do HFIP.

20 A presente invenção fornece um primeiro processo para a preparação de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol substancialmente livre de 1,1,1-trifluoroacetona. Este primeiro processo inventivo compreende as etapas de:

25 a) reduzir 1,1,1,3,3,3-hexafluoroacetona com hidrogênio na presença de um primeiro catalisador de hidrogenação para produzir uma mistura de produto que compreende 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol e 1,1,1-trifluoroacetona; e

b) preparar 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol substancialmente livre de 1,1,1-trifluoroacetona por submeter a mistura de produto a um pro-

cesso de purificação que compreende pelo menos uma etapa de purificação selecionada do grupo consistindo em:

i) submeter a mistura de produto a uma outra redução com hidrogênio na presença de um segundo catalisador de hidrogenação para
5 produzir uma mistura de produto reduzida, e separar o 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol substancialmente livre de 1,1,1-trifluoroacetona de dita mistura de produto reduzida mediante a destilação fracionária;

ii) esfriar a mistura de produto para uma temperatura em que o 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol se congele e a 1,1,1-trifluoroacetona permaneça líquida.
10

iii) submeter a mistura de produto, que, para os propósitos desta etapa de purificação, ainda compreende um complexo de ebulição elevada compreendendo ácido fluorídrico e 1,1,1-trifluoroacetona, à destilação fracionária, e separar o 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol substancialmente
15 livre de 1,1,1-trifluoroacetona de dito complexo de ebulição elevada mediante a dita destilação fracionária; e

iv) submeter a mistura de produto às condições livres de ácido fluorídrico em que 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol forma um azeótropo de ebulição elevada com a 1,1,1-trifluoroacetona, e separar o 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol substancialmente livre de 1,1,1-trifluoroacetona de
20 dito azeótropo de ebulição elevada mediante a destilação fracionária.

A etapa de redução (a) é realizada substancialmente como é bem conhecido na técnica. O primeiro catalisador de hidrogenação pode ser qualquer catalisador adequado fornecido, evidente, em que a redução da
25 HFA produza uma mistura de produto que compreende tanto HFIP quanto TFA. Como indicado acima, os catalisadores úteis a este respeito incluem catalisadores de metal níquel, paládio, rutênio, ródio e platina, e compostos contendo um ou mais destes metais, por exemplo, um catalisador de paládio em carbono, particularmente um catalisador de paládio em carbono a 2 %.

30 O produto da etapa de redução (a) é uma mistura de produto compreendendo tanto HFIP quanto TFA. A TFA está inicialmente presente em tal mistura de produto em uma quantidade indesejável ou significativa.

Esta mistura de produto será submetida ao processo de purificação (b), e o resultado é que o teor de TFA será reduzido, e o HFIP pode depois disso ser recuperado substancialmente livre de TFA. Por "substancialmente livre de TFA" significa que o HFIP conterá menos do que 500 ppm, menos do que 200 ppm ou menos do que 100 ppm de TFA.

Em um primeiro processo de purificação, a mistura de produto obtida da etapa (a), com ou sem preparação intermediária, é ainda reduzida com hidrogênio na presença de um segundo catalisador de hidrogenação para produzir uma mistura de produto reduzida, e o HFIP substancialmente livre de TFA é separado de dita mistura de produto reduzida mediante a destilação fracionária. As condições que são usadas para reduzir a HFA para HFIP e TFA podem também ser usadas para reduzir a mistura de produto obtida da etapa (a), mas os melhores resultados são obtidos com temperaturas elevadas e tempos de contato mais longos. O segundo catalisador de hidrogenação é geralmente o mesmo como o primeiro catalisador de hidrogenação porque este é mais fácil, mas o segundo catalisador de hidrogenação pode ser diferente do primeiro catalisador de hidrogenação, se desejável. Por exemplo, se o primeiro catalisador de hidrogenação for um catalisador de paládio em carbono, particularmente, um catalisador de paládio em carbono a 2 %, o segundo catalisador de hidrogenação pode também ser um catalisador de paládio em carbono, particularmente um catalisador de paládio em carbono a 2 %, ou então o segundo catalisador de hidrogenação pode ser diferente do primeiro catalisador de hidrogenação.

Em um segundo processo de purificação, a mistura de produto obtida da etapa (a), com ou sem preparação intermediária, é esfriada para uma temperatura em que o HFIP se congela e a TFA permanece líquida. O HFIP possui um ponto de fusão elevado (-4 °C) comparado com a TFA (-78 °C). O HFIP substancialmente livre de TFA pode ser obtido mediante o esfriamento da mistura de produto obtida da etapa (a) para uma temperatura entre cerca de -4 °C e cerca de -78 °C. O HFIP congelado pode ser separado da TFA líquida por qualquer método adequado, por exemplo, decantação, centrifugação, filtração, etc.

Em um terceiro processo de purificação, foi descoberto que o ácido fluorídrico (HF) forma um complexo de ebulição elevada com TFA e um pouco do HFIP formado na etapa (a), e que o HFIP substancialmente livre de TFA pode ser separado deste complexo de ebulição elevado por submeter a mistura de produto contendo o HFIP e o complexo HF/TFA/HFIP de ebulição elevada à destilação fracionária. Como o esquema de reação descrito acima deixa claro, o HF é geralmente produzido como um subproduto da redução de HFA. No entanto, a quantidade de HF produzida como um subproduto pode ser insuficiente para separar do HFIP a quantidade de TFA disponível durante a destilação fracionária. Neste evento, o HF adicional pode ser introduzido com os outros reagentes ou separadamente adicionado na etapa de redução (a) e/ou o HF pode ser adicionado na mistura de produto obtida a partir da etapa (a), com ou sem preparação intermediária, sob as condições em que pelo menos um pouco do HF forma um complexo de ebulição elevada com a TFA e um pouco do HFIP formado na etapa (a), e o HFIP substancialmente livre de TFA é separado de dito complexos de ebulição elevada mediante a destilação fracionária. Em uma forma de realização, o terceiro processo de purificação envolve a adição de HF na mistura de produto obtida a partir da etapa (a) em uma relação de ácido fluorídrico:mistura de produto de cerca de 1:99 a cerca de 1:19, de modo que a quantidade de HF seja de cerca de 1 a cerca de 5 % em peso da mistura do produto. Em uma outra modalidade, o HF é introduzido com os outros reagentes ou separadamente adicionado na etapa de redução (a), e nesta modalidade maiores quantidades de HF podem ser adicionados se desejável.

Em um quarto processo de purificação, a mistura de produto obtida a partir da etapa (a) é submetida às condições livres de HF de modo que o HFIP forme um azeótropo de ebulição elevada com TFA, e o HFIP substancialmente livre de TFA é separado de dito azeótropo de ebulição elevada mediante a destilação fracionária. As condições livres de HF podem ser estabelecidas por qualquer técnica adequada bem conhecida no ofício, por exemplo, pela filtração da mistura de produto através de sílica ou fluoreto de potássio.

Deve ficar evidente que qualquer uma das técnicas anteriores fornece um meio de separação de uma mistura de HFIP e TFA para obter GFIP substancialmente livre de TFA independente da fonte da mistura. Conseqüentemente, a presente invenção também se refere a um segundo processo para a separação de HFIP substancialmente livre de TFA a partir de uma mistura de HFIP e TFA. Este segundo processo inventivo compreende as etapas de:

- a) fornecer uma mistura compreendendo 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol e 1,1,1-trifluoroacetona; e
- 10 b) preparar 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol substancialmente livre de 1,1,1-trifluoroacetona por submeter a mistura a um processo de purificação que compreende pelo menos uma etapa de purificação selecionada do grupo consistindo de:
 - i) submeter a mistura a uma redução com hidrogênio na presença de um catalisador de hidrogenação para produzir uma mistura reduzida, e separar o 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol substancialmente livre de 1,1,1-trifluoroacetona de dita mistura reduzida mediante a destilação fracionária;
 - 15 ii) esfriar a mistura para uma temperatura em que o 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol se congele e a 1,1,1-trifluoroacetona permaneça líquida.
 - 20 iii) submeter a mistura, que, para os propósitos desta etapa de purificação, ainda compreende um complexo de ebulição elevada compreendendo ácido fluorídrico e 1,1,1-trifluoroacetona, à destilação fracionária, e separar o 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol substancialmente livre de 1,1,1-trifluoroacetona de dito complexo de ebulição elevada mediante a destilação fracionária; e
 - 25 iv) submeter a mistura às condições livres de ácido fluorídrico em que 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol forma um azeótropo de ebulição elevada com a 1,1,1-trifluoroacetona, e separar o 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol substancialmente livre de 1,1,1-trifluoroacetona de dito azeótropo de ebulição elevada mediante a destilação fracionária.
- 30

Este segundo processo da invenção é conduzido da mesma maneira como mais acima descrito para o primeiro processo da invenção.

Tanto para o primeiro processo inventivo quanto para o segundo processo inventivo, as etapas de purificação podem ser combinadas. Em
5 outras palavras, a presente invenção também inclui os processos em que duas ou mais das etapas (b)(i)-(b)(iv) são realizadas.

A invenção agora será descrita com maiores detalhes com referência ao exemplo que segue:

EXEMPLO

10 Uma mistura de produto que compreende HFIP, HF e uma pequena quantidade de TFA é purificada continuamente de acordo com o terceiro processo de purificação envolvendo a destilação fracionária. Os parâmetros experimentais são como se segue:

Parâmetros Experimentais

15 Coluna: 3" por 20'
Pressão 275,790 x 10 Pa (40 psig)
Dp: 15" de H₂O
Taxa de alimentação: 2 kg/h
HP no Mecanismo
20 Alimentador: 2 %

Os resultados são como se segue:

% TFA na Alimentação	% TFA nas Partes Inferiores	% de TFA na Parte de cima
0,2 %	2,2 %	0,009 %
0,2 %	2,4 %	0,013 %
0,2 %	2,8 %	0,041 %
0,2 %	2,9 %	0,025 %

Deve ficar entendido que o precedente é simplesmente uma descrição detalhada de uma ou mais formas de realização desta invenção e que numerosas mudanças nas modalidades divulgadas podem ser feitas de
25 acordo com a divulgação sem divergir do espírito ou escopo da invenção. A descrição precedente, portanto, não significa limitar o escopo da invenção. De preferência, o escopo da invenção deve ser determinado somente pelas reivindicações e seus equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol substancialmente livre de 1,1,1-trifluoroacetona, dito processo compreendendo as etapas de:

5 a) reduzir 1,1,1,3,3,3-hexafluoroacetona com hidrogênio na presença de um primeiro catalisador de hidrogenação para produzir uma mistura de produto que compreende 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol e 1,1,1-trifluoroacetona; e

b) preparar 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol substancialmente
10 livre de 1,1,1-trifluoroacetona por submeter a mistura de produto a um processo de purificação que compreende pelo menos uma etapa de purificação selecionada do grupo consistindo em:

i) submeter a mistura de produto a uma outra redução com hidrogênio na presença de um segundo catalisador de hidrogenação para
15 produzir uma mistura de produto reduzida, e separar o 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol substancialmente livre de 1,1,1-trifluoroacetona de dita mistura de produto reduzida mediante a destilação fracionária;

ii) esfriar a mistura de produto para uma temperatura em que o 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol se congele e a 1,1,1-trifluoroacetona permaneça líquida.
20

iii) submeter a mistura de produto, que, para os propósitos desta etapa de purificação, ainda compreende um complexo de ebulição elevada compreendendo ácido fluorídrico e 1,1,1-trifluoroacetona, à destilação fracionária, e separar o 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol substancialmente
25 livre de 1,1,1-trifluoroacetona de dito complexo de ebulição elevada mediante a dita destilação fracionária; e

iv) submeter a mistura de produto às condições livres de ácido fluorídrico em que 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol forma um azeótropo de ebulição elevada com a 1,1,1-trifluoroacetona, e separar o 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol substancialmente livre de 1,1,1-trifluoroacetona de
30 dito azeótropo de ebulição elevada mediante a destilação fracionária.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o primeiro

catalisador de hidrogenação é um catalisador de paládio em carbono.

3. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que o catalisador de paládio em carbono é um catalisador de paládio em carbono a 2%.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a mistura de produto é submetida a um processo de purificação que compreende submeter a mistura de produto a uma outra redução com hidrogênio na presença de um segundo catalisador de hidrogenação para produzir uma mistura de produto reduzida, e separar o 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol substancialmente livre de 1,1,1-trifluoroacetona de dita mistura de produto reduzida mediante a destilação fracionária.

5. Processo de acordo com a reivindicação 4, em que o segundo catalisador de hidrogenação é um catalisador de paládio em carbono.

6. Processo de acordo com a reivindicação 5, em que o catalisador de paládio em carbono é um catalisador de paládio em carbono a 2%.

7. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a mistura de produto é submetida a um processo de purificação que compreende o esfriamento da mistura de produto para uma temperatura em que o 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol se congela e a 1,1,1-trifluoroacetona permanece líquida.

8. Processo de acordo com a reivindicação 7, em que a mistura de produto é esfriada para uma temperatura entre cerca de -4 °C e cerca de -78 °C.

9. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a mistura de produto é submetida a um processo de purificação que compreende submeter uma mistura de produto ainda compreendendo um complexo de ebulição elevada que compreende ácido fluorídrico e 1,1,1-trifluoroacetona à destilação fracionária, e separar o 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol substancialmente livre de 1,1,1-trifluoroacetona de dito complexo de ebulição elevada mediante a destilação fracionária.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9, em que compreende a adição de ácido fluorídrico na mistura de produto em uma relação de ácido fluorídrico:mistura de produto de cerca de 1:99 a cerca de 1:19.

11. Processo de acordo com a reivindicação 9, em que o ácido fluorídrico é introduzido juntamente com os reagentes ou separadamente adicionado na etapa de redução (a).

12. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a mistura
5 de produto é submetida a um processo de purificação que compreende submeter a mistura de produto às condições livres de ácido fluorídrico em que 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol forma um azeótropo de ebulição elevada com a 1,1,1-trifluoroacetona, e separar o 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol substancialmente livre de 1,1,1-trifluoroacetona de
10 dito azeótropo de ebulição elevada mediante a destilação fracionária.

13. Processo de acordo com a reivindicação 12, em que as condições livres de ácido fluorídrico são estabelecidas por submeter a mistura de produto à filtração através de sílica ou fluoreto de potássio.

14. Processo para a separação de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol substancialmente livre de 1,1,1-trifluoroacetona de
15 uma mistura que compreende 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol e 1,1,1-trifluoroacetona, dito processo compreendendo as etapas de:

a) fornecer uma mistura compreendendo 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol e 1,1,1-trifluoroacetona; e
20 b) preparar 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol substancialmente livre de 1,1,1-trifluoroacetona por submeter a mistura a um processo de purificação que compreende pelo menos uma etapa de purificação selecionada do grupo consistindo em:

i) submeter a mistura a uma redução com hidrogênio na presença de um catalisador de hidrogenação para produzir uma mistura reduzida, e separar o 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol substancialmente livre de 1,1,1-trifluoroacetona de dita mistura reduzida mediante a destilação fracionária;
25

ii) esfriar a mistura para uma temperatura em que o 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol se congele e a 1,1,1-trifluoroacetona permaneça líquida.
30

iii) submeter a mistura, que, para os propósitos desta etapa de

purificação, ainda compreende um complexo de ebulição elevada compreendendo ácido fluorídrico e 1,1,1-trifluoroacetona, à destilação fracionária, e separar o 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol substancialmente livre de 1,1,1-trifluoroacetona de dito complexo de ebulição elevada mediante a destilação fracionária; e

iv) submeter a mistura às condições livres de ácido fluorídrico em que 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol forma um azeótropo de ebulição elevada com a 1,1,1-trifluoroacetona, e separar o 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol substancialmente livre de 1,1,1-trifluoroacetona de dito azeótropo de ebulição elevada mediante a destilação fracionária.

15. Processo de acordo com a reivindicação 14, em que a mistura é submetida a um processo de purificação que compreende submeter a mistura a uma redução com hidrogênio na presença de um catalisador de hidrogenação para produzir uma mistura reduzida, e separar o 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol substancialmente livre de 1,1,1-trifluoroacetona de dita mistura reduzida mediante a destilação fracionária.

16. Processo de acordo com a reivindicação 15, em que o catalisador de hidrogenação é um catalisador de paládio em carbono.

17. Processo de acordo com a reivindicação 16, em que o catalisador de paládio em carbono é um catalisador de paládio em carbono a 2%.

18. Processo de acordo com a reivindicação 14, em que a mistura é submetida a um processo de purificação que compreende o esfriamento da mistura para uma temperatura em que o 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol se congela e a 1,1,1-trifluoroacetona permanece líquida.

19. Processo de acordo com a reivindicação 18, em que a mistura é esfriada para uma temperatura entre cerca de -4 °C e cerca de -78 °C.

20. Processo de acordo com a reivindicação 14, em que a mistura é submetida a um processo de purificação que compreende submeter uma mistura ainda compreendendo um complexo de ebulição elevada que compreende ácido fluorídrico e 1,1,1-trifluoroacetona à destilação fracionária.

ria, e separar o 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol substancialmente livre de 1,1,1-trifluoroacetona de dito complexo de ebulição elevada mediante a destilação fracionária.

21. Processo de acordo com a reivindicação 20, em que compreende a adição de ácido fluorídrico na mistura em uma relação de ácido fluorídrico:mistura de cerca de 1:99 a cerca de 1:19.

22. Processo de acordo com a reivindicação 20, em que a mistura já compreende ácido fluorídrico.

23. Processo de acordo com a reivindicação 14, em que a mistura é submetida a um processo de purificação que compreende submeter a mistura às condições livres de ácido fluorídrico em que 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol forma um azeótropo de ebulição elevada com a 1,1,1-trifluoroacetona, e separar o 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol substancialmente livre de 1,1,1-trifluoroacetona de dito azeótropo de ebulição elevada mediante a destilação fracionária.

24. Processo de acordo com a reivindicação 23, em que as condições livres de ácido fluorídrico são estabelecidas por submeter a mistura à filtração através de sílica ou fluoreto de potássio.

RESUMO

Patente de Invenção: **"PURIFICAÇÃO DE 1,1,1,3,3,3-HEXAFLUOROISO-PROPANOL"**.

5 A presente invenção refere-se a 1,1,1,3,3,3-hexafluoroiso-
propanol (HFIP) substancialmente livre de 1,1,1-trifluoroacetona (TFA) pode
ser separado de uma mistura contendo ambos os compostos por A) redução
catalítica com hidrogênio seguido pela destilação fracionária; B) esfriar para
uma temperatura em que o HFIP congele e a TFA permaneça líquida; C)
10 formar um complexo de ebulição elevada que compreende HF e TFA segui-
do pela destilação fracionária; ou D) produzir condições livres de HF para
produzir um azeótropo de HFIP/TFA seguido pela destilação fracionária. É
ênfático que este resumo é fornecido para cumprir com as normas que
requerem um resumo, que permitirá um pesquisador ou outro leitor a rapi-
15 do com o entendimento de que não será usado para interpretar ou limitar o
escopo ou significado das reivindicações. 37 CFR § 1.72(b).