Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева

(РХТУ им Д.М. Менделеева)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| СОГЛАСОВАНО  Должность руководителя организации  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_И.О. Фамилия  «\_\_\_» февраля 20\_\_\_г.. |  | УТВЕРЖДАЮ  Проректор по науке и инновациям  РХТУ им. Д.И. Менделеева  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Е.В. Хайдуков  «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2024г. |

|  |
| --- |
| **ПРОГРАММА И МЕТОДИКИ**  *(вид испытаний)* **ИСПЫТАНИЙ**  технологического процесса изготовления опытных (ой) партий (ии)  *(наименование материала (вещества, изделия)*  ХХХХХХХ ПМ (Вместо символов ХХХ… указывают обозначение, присвоенное комплекту технологических документов)  Государственный контракт №……………. дата……… |

СОГЛАСОВАНО

Руководитель подразделения Руководитель разработки

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ И.О. Фамилия \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ И.О. Фамилия

«\_\_\_» февраля 20\_\_\_г.. «\_\_\_» февраля 20\_\_\_г..

Москва, 20\_\_

**Условные обозначения и сокращения, принятые в тексте**

ТД Технологическая документация

ТП Технологический процесс

ТО Технологическая операция

Продукция Материал (вещество, изделие), производимый по ТП

НТД Нормативно-техническая документация

Средства Технологическое оборудование, технологическая оснастка и

Технологического приспособления

оснащения ТП

**1 Объект испытаний, его состав и назначение**

В разделе указывают:

* полное наименование опытного образца изделия ВТ, его индекс и обозначение по основному конструкторскому документу;
* число испытываемых объектов и порядок их отбора;
* комплектность испытываемых объектов;
* перечень составных частей и (или) КИМП, замена которых в процессе испытаний предусмотрена (разрешена) документацией на опытный (опытный ремонтный) образец изделия ВТ.

**2 Цель и задачи испытаний**

В разделе указывают конкретные цели и задачи, которые должны быть достигнуты и решены в процессе испытаний.

**3 Общие положения**

В разделе указывают:

* перечень документов, на основании которых проводят испытания;
* место и продолжительность проведения испытаний;
* организации (предприятия), участвующие в испытаниях;
* обязательность приемки ПЗ опытного (опытного ремонтного) образца изделия ВТ перед проведением испытаний;
* перечень ранее проведенных испытаний и документов, подтверждающих степень отработки опытного (опытного ремонтного) образца изделия ВТ;
* перечень представляемых на испытания документов, откорректированных по результатам ранее проведенных испытаний и характеризующих степень отработки опытного (опытного ремонтного) образца изделия ВТ;
* порядок внесения изменений в программу испытаний.

**4 Объем испытаний (количество объектов, поставляемых на испытания)**

В разделе указывают:

* количество объектов, поставляемых на испытания;
* перечень этапов испытаний и проверок, а также количественные и качественные характеристики, подлежащие оценке, со ссылкой на соответствующую методику;
* порядок и последовательность подтверждения требований ТТЗ (ТЗ);
* последовательность проведения и режимы испытаний;
* требования к объему измерений, достаточному для статистической надежности оценок определяемых характеристик (показателей);
* требования к наработке опытных (опытных ремонтных) образцов изделия ВТ в процессе испытаний. При проведении испытаний на нескольких экземплярах (партии) опытных (опытных ремонтных) образцов изделий ВТ однократного применения должно быть указано их распределение по видам испытаний, а для изделий многократного применения – число циклов функционирования опытного (опытного ремонтного) образца изделия ВТ на каждом виде и режиме испытаний (испытательная циклограмма);
* требования к испытаниям программных средств по ГОСТ РВ 51719;
* перечень испытаний, которые из-за длительных сроков проводят по специальным программам;
* перечень работ, проводимых после завершения испытаний, требования к их объему и порядку проведения, в том числе:

а) осмотр (без разборки или с разборкой) и описание состояния объекта испытаний;

б) фотографирование или видеосъемка, при необходимости, объекта испытаний и (или) его отдельных узлов, деталей, мест коррозии, а также характерных повреждений и поломок.

**5 Условия, режимы, порядок, место проведения, виды и этапы испытаний**

В разделе указывают:

* условия проведения испытаний [характеристика района (места) проведения испытаний, время года и суток, температура окружающей среды, температурный градиент, давление и влажность окружающей среды, ускорение и т.д.] с оценкой, при необходимости, степени их приближения к реальным условиям эксплуатации, заданным в ТТЗ, ТЗ и действующих НД, а также имеющиеся ограничения и допустимые отклонения условий испытаний от заданных;
* условия начала и завершения отдельных этапов испытаний и категории испытаний в целом;
* имеющиеся ограничения в условиях проведения испытаний;
* условия перерыва (прекращения) испытаний;
* условия хранения объекта испытаний в течение проведения испытаний;
* требования к контролю технического состояния и техническому обслуживанию опытного (опытного ремонтного) образца изделия ВТ в процессе испытаний и периодичность его проведения;
* меры по обеспечению безопасности и безаварийности проведения испытаний;
* порядок взаимодействия организаций (предприятий), участвующих в испытаниях;
* порядок привлечения экспертов для исследования возможных повреждений объекта испытаний в процессе проведения испытаний;
* требования к составу и квалификации персонала, проводящего испытания, и персонала, привлекаемого к обеспечению функционирования объекта испытаний в качестве штатного расчета, и порядок его допуска к испытаниям, при необходимости.

Меры по обеспечению безопасности и безаварийности проведения испытаний, а также по нейтрализации вредных воздействий рекомендуется оформлять в виде отдельного подраздела “Меры по безопасности испытаний”, в котором указывают основные требования по обеспечению безопасности работы обслуживающего персонала, по защите окружающей среды в соответствии с требованиями конструкторской документации, стандартов системы безопасности труда и других НД по технике безопасности и по защите окружающей среды.

**6 Материально-техническое обеспечение испытаний**

В разделе указывают конкретные виды материально-технического, в том числе боевого (при испытании на объекте) обеспечения с распределением задач и обязанностей по видам обеспечения организаций (предприятий), участвующих в испытаниях, приводят состав используемых ресурсов (включая состав привлекаемого персонала, расчетов, экипажей и т.п.), а также устанавливают сроки готовности материально-технического обеспечения.

В разделе могут быть выделены подразделы: материально-техническое, методическое, математическое, программное, боевое и бытовое обеспечение; обеспечение скрытности и секретности; обеспечение документацией и другие.

В зависимости от степени сложности опытного (опытного ремонтного) образца изделия ВТ в обоснованных случаях данный раздел может быть представлен несколькими разделами по видам обеспечения испытаний или вынесен в приложение к программе испытаний.

**7 Метрологическое обеспечение испытаний**

В разделе приводят перечень требований и мероприятий в соответствии с ГОСТ РВ 8.570 с распределением задач и ответственности организаций (предприятий), участвующих в испытаниях, за выполнение соответствующих мероприятий, включая оценку готовности метрологического обеспечения испытаний в соответствии с ГОСТ РВ 1.1.

**8 Обеспечение защиты государственной тайны**

В разделе указывают мероприятия по обеспечению защиты секретных сведений при проведении испытаний.

В раздел входят подразделы:

* обеспечение режима секретности;
* защита информации от иностранных технических разведок и от ее утечки по техническим каналам.

В подразделе “Обеспечение режима секретности” указывают мероприятия по защите секретных сведений в соответствии с требованиями действующих НД, ТТЗ, ТЗ, плана организации и обеспечения режима секретности при выполнении ОКР или раздела по организации и обеспечению режима секретности в другом планирующем документе по выполнению ОКР. Мероприятия должны охватывать все этапы испытаний, учитывать особенности конкретных видов их обеспечения, условий и порядка проведения испытаний, передачи, обработки и хранения результатов испытаний и другой секретной информации, подготовки отчетной документации.

В подразделе “Защита информации от иностранных технических разведок и от ее утечки по техническим каналам” указывают мероприятия по защите информации от иностранных технических разведок и ее утечки по техническим каналам в соответствии с действующим положением и требованиями ГОСТ РВ 50859 и ГОСТ РВ 50934.

**9 Отчетность**

В разделе указывают:

– перечень первичных учетных документов, которые должны вестись в процессе испытаний, и отчетных документов, которые должны быть оформлены по их завершению, с указанием организаций и предприятий, разрабатывающих, согласующих и утверждающих их, и сроки оформления этих документов;

* перечень рассылки отчетной документации;
* порядок, место и сроки хранения первичных учетных документов и других рабочих материалов испытаний (протоколы экспериментов, результаты расчетов, моделирования, экспертные заключения и т.д.).

К числу отчетных документов относятся акт и отчет о результатах испытаний, акт технического состояния опытного (опытного ремонтного) образца изделия ВТ после испытаний, первичные и другие материалы испытаний, акт на списание материальной части (при необходимости).

**10 Приложение**

В разделе указывают перечень методик испытаний, математических и комплексных моделей, применяемых для оценки характеристик опытных (опытных ремонтных) образцов изделий ВТ.

1.1 Наименование и обозначение объектов испытаний

### Экспериментальные образцы ДНК инсектицидов против ложнощитовок Coccus alpinus и Coccus viridis CAV 11

### 1.2 Цель испытаний:исследование технических характеристик объекта испытаний и путей достижения значений, установленных требованиями 4.3.3 ТЗ.

### 1.3 Условия предъявления на испытания

1.3.1 Порядок отбора объектов испытаний: для испытаний нарабатываются экспериментальный образец ДНК инсектицидов против ложнощитовок Coccus alpinus и Coccus viridis CAV 11.

1.3.2 Объект испытаний предъявляется на испытание в следующей комплектности:

- Объект испытани.

- Методика получения ЭО

- методика определения качества ЭО .

1.3.3 Объект предъявляется на испытание в сопровождении следующих документов:

-ПГ,

- ТЗ,

- Настоящая ПМ,

- Нормативная документация, указанная в ПМ,

- Акт наработки объекта испытаний.

2 Общие требования к условиям, обеспечению и проведению испытаний

2.1 Место проведения испытаний

2.2 Испытания проводятся в экспериментальной лаборатории на базе Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева.

# 2.3 Перечень средств проведения испытаний

# - Хроматографическая система

# - Центрифуга Eppendorf 5415D

# -Спектрофотометр "Labsystems Multiskan M”;

# -термостат ТС-1/20 (Россия);

# - рН – метр Mettler Toledo, модель MR220 (США )

# Средства измерений, указанные в п.2.3, могут быть заменены другими, обеспечивающими требуемую точность измерений

# Средства измерений должны быть проверены в соответствии с требованиями ПР 50.2.016.

# Испытательное оборудование должно быть аттестовано по ГОСТ Р 8.568.

# 2.3 Требования к условиям проведения испытаний (состояние окружающей, искусственно создаваемой или моделируемой среды и т.п.) Испытания проводятся в нормальных климатических условиях:

|  |  |
| --- | --- |
| температура окружающего воздуха, оС | 20 ± 10 |
| относительная влажность воздуха, % | от 45 до 80 |
| атмосферное давление, мм рт. ст. | от 630 до 800 |

2.4 Требования к обслуживанию технологического оборудования в процессе испытаний

В процессе проведения испытаний проводятся работы по обслуживанию технологического оборудования, предусмотренные технологической документацией.

2.5 Требования к порядку работы по завершении испытаний

После завершения испытаний проводятся работы по обслуживанию технологического оборудования, предусмотренные технологической документацией.

2.6 Требования к персоналу, осуществляющему подготовку к испытаниям и испытания

К проведению испытаний допускается персонал, прошедший обучение и (при необходимости) аттестацию, изучивший технологическую документацию и эксплуатационную документацию на технологическое оборудование, подготовленный в соответствии с «Правилами технической эксплуатации электроустановок потребителей» и «Правилами техники безопасности при эксплуатации электроустановок потребителей», и имеющий степень аттестации по электробезопасности не ниже третьей группы.

и т. п.

При проведении работ при проверке и испытаниях персонал обязан соблюдать правила техники безопасности согласно «Правилам технической эксплуатации электроустановок потребителей» и «Правилам техники безопасности при эксплуатации электроустановок потребителей» и имеющий степень аттестации по электробезопасности не ниже третьей группы и т. п.

**3 Требования безопасности**

3.1 Требования безопасности при подготовке объекта испытаний к испытаниям должны соответствовать ГОСТ 12.2.003-91 «ССБТ. Оборудование производственное. Общие требования безопасности»

3.2 Требования безопасности при проведении испытаний должны соответствовать ГОСТ 12.3.019-80 «ССБТ. Испытания и измерения электрические. Общие требования безопасности», ГОСТ12.2.003-91 «ССБТ. Оборудование производственное. Общие требования безопасности».

3.3 Требования безопасности при выполнении работ по завершению испытаний должны соответствовать ГОСТ12.2.003-91 «ССБТ. Оборудование производственное. Общие требования безопасности».

**4 Программа испытаний**

Определяемые показатели и точность их измерений:

| Пункт программы испытаний | Вид испытаний (проверок) | Пункт требований ТЗ | Единицы измерений | Номинальное значение | Предельные отклонения | Пункт методики или иного нормативного документа |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 4.1. | *Проверка технологической документации на соответствие требованиям ТЗ* | 4.3 | Не применимо |  | Не применимо | 6.1. |
| 4.2. | внешний вид - | 4.3 | Не применимо | прозрачный водный раствор без запаха и вкуса (иногда с желтоватым  оттенком) | Не применимо | 6.2. |
| 4.3. | содержание целевого активного вещества в действующем антисмысловом олигонуклеотиде | 4.3 | % | не менее 99% | не менее | 6.3 |
| 4.4 | количество активного вещества, необходимого для инсектицидного эффекта,  операций | 4.3 | нг | не более 5 нг | не более | 6.4 |
| 4.5 | растворимость в воде | 4.3 | мкг/100 мл | не менее 250 мкг/100 мл | не менее | 6.5 |
| 4.6 | длина антисмыслового олигонуклеотида | 4.3 |  | 10-11 нуклеотидов |  | 6.6 |
| И т. д. | |  |  |  |  |  |

# 5 Режимы испытаний

5.1 Порядок испытаний

Для проведения испытаний приказом руководителя Получателя назначается комиссия.

Испытания проводятся в соответствии с планом-графиком, утверждаемым руководителем Получателя

Последовательность проведения испытаний может быть изменена по решению комиссии.

5.2 Ограничения и другие указания, которые необходимо выполнять на всех или на отдельных режимах испытаний

Испытания прекращаются в случаях

несоответствия полученного материала требованиям ТЗ;

возникновения аварийных ситуаций;

….

5.3 Условия перерыва, аннулирования и возобновления испытаний на всех или на отдельных режимах

Необходимость, условия и порядок перерыва, аннулирования или прекращения испытаний определяется комиссией.

# 6 Методы испытаний

**6.1 Проверка по п. 4.1 Программы выполняется следующим образом**.

Проверяется соответствие ТД требованиям ТЗ по параметрам, режимам, характеристикам технологического процесса, средствам технологического оснащения, составу технологических операций и т. п., приведенным в п. 4.2-4.6Программы.

Комплект ТД считается выдержавшим проверку, если её результаты соответствуют требованиям, приведенным в п. 4.2-4.6*.* Программы.

**6.2 Испытание по п. 4.2. Программы выполняется следующим образом**.

При помощи органолептического анализа определяется внешний вид экспериментальных образцов ДНК-инсектицида. Образцы должны представлять собой бесцветный (допустим желтоватый оттенок) прозрачный водный раствор без запаха и вкуса.

**6.3 Испытание по п. 4.3. Программы выполняется следующим образом**

В качестве метода оценки чистоты и подлинности используют обращенно-фазовую хроматографию с УФ-детектированием с использованием жидкостного хроматографа, оснащенного фотодиодноматричным детектором. Неподвижная фаза — С18. Состав подвижной фазы — фосфатный буфер (pH 7,4) — ацетонитрил в соотношении 25:75. Скорость потока 1 мл/мин. Объем вводимой пробы 10 мкл. Колонка: С18 150 × 4,6 мм, 5 мкм. Детектирование проводят при длине волны 220 нм. Время хроматографирования — 4 мин. Перед началом измерений проводится определение «мёртвого времени» и времени удерживания в соответствии с ГОСТ 32630-2014. В результате анализа на полученной хроматограмме должен быть четко виден пик, соответствующий антисмысловому нуклеотиду в образце ДНК-инсектицида. Прочие пики или пики несимметричной формы должны отсутствовать либо обладать площадью не более 1% от площади целевого пика.

**6.4 Испытание по п. 4.4. Программы выполняется следующим образом.**

Исходный раствор ДНК-инсектицида с концентрацией 0,1 г/л разбавляют водой до концентрации 5 мкг/л, после чего с помощью дозатора наносят 50 мкл на каждую из особей Coccus alpinus или Coccus viridis (не менее 20 особей), помещенных в чашку Петри. Параллельно проводят аналогичные операции, применяя вместо раствора ДНК-инсектицида деионизированную воду (в качестве контроля) и раствор олигонуклеотида со случайной последовательностью (с концентрацией также 5 мкг/мл), после чего ведется сравнительный подсчет умерших личинок. Статистический анализ полученных результатов проводится с применением непараметрического

критерия хи-квадрат Пирсона (χ2) с поправкой Йейтса для оценки значимой разницы между средними значениями групп. В чашке Петри с личинками, обработанными раствором ДНК-инсектицида, на 10-е сутки должна наблюдаться смертность 100% личинок.

**6.5 Испытание по п. 4.5. Программы выполняется следующим образом.**

К навеске растертого в тонкий порошок вещества прибавляют отмеренное количество растворителя и непрерывно встряхивают в течение 10 мин при (20 ± 2) ºC. Для медленно растворимых веществ, требующих для своего растворения более 10 мин, допускается нагревание на водяной бане до 30 ºC. Наблюдение производят после охлаждения раствора до комнатной температуры и энергичного встряхивания в течение 1 – 2 мин.

**6.6 Испытание по п. 4.6. Программы выполняется следующим образом.**

Определение длины антисмыслового олигонуклеотида в составе ДНК-инсектицида проводят при помощи MALDI-TOF масс-спектрометрии. Для анализа используют масс-спектрометр с режимом положительной регистрации ионов, мощность лазера – 120 единиц.

2.3.1 Приготовление матрицы для масс-спектрометрии олигонуклеотидов

2.3.1.1 Приготовление Раствора 1 (насыщенный раствор 3- гидроксипиколиновой кислоты)

В пробирку емкостью 1,5 мл добавить 500 мкл деионизированной Н2О (вода только особо чистая для масс-спектрометрии) и 500 мкл ацетонитрила (особо чистый для хромотографии). При периодическом перемешивании на вортексе шпателем добавлять небольшие порции 3-гидроксипиколиновой кислоты (3-НРА) до получения насыщенного раствора (около 100-120 мкг). Признаками насыщения являются: а) появление нерастворимого осадка на дне пробирки, б) раствор становится мутным, опалесцирующим.

2.3.1.2 Приготовление Раствора 2 (водный раствор цитрата аммония)

В пробирку емкостью 0,2 мл добавить 200 мкл деионизированной Н2О (вода только особо чистая для масс-спектрометрии) и 0,02 г цитрата аммония. Полученный раствор перемешать на вортексе до полного растворения соли.

2.3.1.3 Смешивание растворов

В пробирку емкостью 1,5 мл добавить 990 мкл Раствора 1 и 110 мкл Раствора 2. Полученный раствор перемешать на вортексе и разнести по 35 мкл в пробирки емкостью 0,2 мл. Смесь хранить при температуре -20 С.Не допускать повторного замораживания-размораживания.

2.3.2 Проведение измерения

1. Нанести на лунку мишени 0,3 мкл раствора матрицы. Дождаться полного высыхания.

2. Нанести на лунку мишени 0,2 мкл раствора олигонуклеотида в концентрации 25 ОЕ. Дождаться полного высыхания.

3. Поместить мишень в вакуумную камеру масс-спектрометра.

4. Нажать ввод мишени в камеру.

5. В настройках выставить режим измерения олигонуклеотидов по положительным ионам и мощность лазера 120 единиц.

6. После выхода прибора на готовность начать измерение.

7. После измерения сравнить полученную массу с расчетной массой олигонуклеотида.

Если расчетная и экспериментальная масса совпадают, считать олигонуклеотид целевым.

# 7 Отчётность

7.1 Заданные и фактические данные, полученные при испытаниях по каждому пункту программы, оформляются протоколами, представляемыми на заседание комиссии. Типовая форма протокола испытаний приведена в приложении В.

В протоколы вносятся все первичные данные, получаемые в процессе испытаний, и затем – результаты расчетов или иной обработки, предусмотренных разделом 6 ПМ.

7.2 По результатам испытаний в течение 3 дней комиссией составляется акт испытаний.

Акт испытаний должен содержать:

подтверждение выполнения программы испытаний;

оценку результатов испытаний с конкретными точными формулировками, отражающими соответствие испытуемого ТП и опытного образца (партии) *продукции,* изготовленной с помощью данного ТП, требованиям ТЗ;

выводы по результатам испытаний;

заключение о возможности предъявления ТП на следующий этап испытаний (целесообразности использования ТП для промышленного производства и реализации продукции).[[1]](#footnote-1)

К акту прилагаются протоколы испытаний по пунктам программы.

7.3 Первичные материалы испытаний хранятся в Российском химико-технологическом университете им. Д.И. Менделеева в течение 10 лет со дня окончания испытаний.

7.4 Отчётная документация рассылается в следующие адреса:

Минобрнауки России

…

**Приложение А**

*к Программе и методикам*

*испытаний технологических процессов*

**Перечень средств измерений и испытательного оборудования,**

**необходимых для проведения испытаний**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Наименование,  тип и марка | Кол-во | ГОСТ, ТУ  или обозначение | Основные  характеристики |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**Приложение Б**

*к Программе и методикам испытаний*

*технологических процессов*

**ПРОТОКОЛ**

**испытания по пункту № *число***

Программы и методики *(вид испытаний)* испытаний

*обозначение документа*

№ *\_\_\_ число месяц в родительном падеже* 20*\_\_* г.

**1. Объект испытания:** *Наименование и обозначение технологического (конструкторского) документа.*

**2. Цель испытания:** проверка соответствия объекта испытания требованиям пункта № *число* Технического задания.

**3. Дата начала испытания**: *число месяц в родительном падеже* 20*цифры* г.

**4. Дата окончания испытания**: *число месяц в родительном падеже* 20*цифры* г.

**5. Место проведения испытания:**

**6. Средства проведения испытаний**

*…*

**7. Результаты испытания[[2]](#footnote-2)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Наименование  параметра | Ед. изм. | Номера пунктов | | | Требования к параметру | | Измеренное значение | | |
| Технического задания[[3]](#footnote-3) | Программы испытаний | Методик испытаний | Номинальное  значение | Предельное  отклонение | Нормальные  условия | Во время  воздействия | После  воздействия |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

**7. Замечания и рекомендации**

**…**

**8. Выводы**

8.1 Объект испытания *наименование объекта* выдержал (не выдержал) испытание по пункту № *число* Программы и методики *обозначение документа.*

8.2 Объект испытания *наименование* соответствует *(не соответствует)* требованиям пункта № *число* Технического задания.

**Испытание проводили**

*Должность И.О.Фамилия*

*Должность И.О.Фамилия*

1. й [↑](#footnote-ref-1)
2. Состав граф «Требования к параметру» и «Измеренное значение» может уточняться в зависимости от формы задания требований в ТЗ. [↑](#footnote-ref-2)
3. Столбец вводится при оформлении протокола по нескольким пунктам Программы испытаний. [↑](#footnote-ref-3)