**A moving-block-PCA based approach for real time monitoring of a powder blending process using a miniaturized near infrared sensor**

Cristina Malegori1, Paolo Oliveri1, Vanina Borghi2, Diana Carolina Angel2, Paola Melli2, Eleonora Mustorgi1, Monica Casale1\*.

1DIFAR - Department of Pharmacy, University of Genova, Viale Cembrano 4, 16148 – Genova, malegori@difar.unige.it, oliveri@difar.unige.it, mustorgi@difar.unige.it, casale@difar.unige.it

2 Medi Nova s.a.s., Via Beethoven 2/A - 42122 Reggio Emilia, vaninaborghi@medi-nova.it, dianaangel@medi-nova.it, paolamelli@medi-nova.it.

\*Corresponding author

Semen extenders (SE) are zootechnical products added to animal semen as diluent and preservative before artificial insemination procedures. A key-step of SE production is the blending phase; the definition of the process endpoint is, usually, done according to a specific blending duration, decided on experience bases.

Aim of the present work is the development of a strategy for the monitoring of the blending phase in a continuous and non-destructive way, determining a specific process endpoint for every single batch, in a quality by design (QbD) view.

In order to reach the aim, a MicroNIR PAT-U sensor (Viavi Solutions), working in the spectral range between 900 and 1700 nm, was directly clamped on the blender, enabling the acquisition of a spectrum every 4 s, through a sapphire window during the whole process. Before the implementation of the NIR sensor, the endpoint of SE blending was set at 20 min. Spectra were acquired for 20 batches of SE, used as calibration set, and the strategy was validated on other 6 independent batches.

On the collected signals, a proper data pretreatment was performed and then, standard deviation spectra were calculated applying a moving-block strategy. After a proper mean-centering, principal component analysis (PCA) was applied on the calibration batches, and the validation batches were projected into the space defined by the two lowest-order principal components. The influence plot (Hotelling’s T2 vs. Q residuals) and its statistical boundaries at a 95% confidence level were implemented as a multivariate control chart, for the monitoring of the behavior of new batches in the orthogonal space defined by PCA. The endpoint criterion was defined after acceptance of 15 consecutive spectra accepted by the multivariate control chart. Thanks to the present approach, the average time of the process was reduced to 5 min.

The whole strategy was implemented in a dedicated software, called NIRNova, developed in house with Matlab App Designer. Thanks to NIRNova, the production of SE is now monitored continuously in a non-destructive way, with a definition of the process endpoint for every single batch. Uniformity tests demonstrated that, despite the significantly time reduction, the final product is properly mixed.

**Keywords:** miniaturized NIR, blending phase, process endpoint, moving-block-PCA.

**A moving-block-PCA based approach for real time monitoring of a powder blending process using a miniaturized near infrared sensor**

Cristina Malegori1, Paolo Oliveri1, Vanina Borghi2, Diana Carolina Angel2, Paola Melli2, Eleonora Mustorgi1, Monica Casale1\*.

1DIFAR – Dipartimento di Farmacia, Università di Genova, Viale Cembrano 4, 16148 – Genova, malegori@difar.unige.it, oliveri@difar.unige.it, mustorgi@difar.unige.it, casale@difar.unige.it

2 Medi Nova s.a.s., Via Beethoven 2/A - 42122 Reggio Emilia, vaninaborghi@medi-nova.it, dianaangel@medi-nova.it, paolamelli@medi-nova.it.

\*Corresponding author

Gli estensori dello sperma (SE) sono prodotti zootecnici aggiunti allo sperma animale come diluente e conservante prima delle procedure di inseminazione artificiale. Una fase chiave della produzione di SE è la fase di miscelazione; la definizione dell'*endpoint* del processo è, di solito, fatta sulla base della durata della miscelazione specifica, decisa in base all'esperienza.

Scopo del presente lavoro è lo sviluppo di una strategia per il monitoraggio della fase di miscelazione in modo continuo e non distruttivo, determinando un *endpoint* di processo specifico per ogni singolo lotto, in una prospettiva di *quality by design* (QbD).

Per raggiungere l'obiettivo, un sensore MicroNIR PAT-U (Viavi Solutions), operante nel range spettrale compreso tra 900 e 1700 nm, è stato direttamente fissato al miscelatore, consentendo l'acquisizione di uno spettro ogni 4 s, attraverso una finestra di zaffiro durante l'intero processo. Prima dell'implementazione del sensore NIR, l'*endpoint* della miscelazione era fissato a 20 min. Gli spettri sono stati acquisiti per 20 lotti di SE, utilizzati come set di calibrazione, e la strategia è stata convalidata su altri 6 lotti indipendenti.

Sui segnali raccolti, è stato eseguito un corretto pretrattamento dei dati e quindi, sono stati calcolati gli spettri di deviazione standard applicando una strategia moving-block. Dopo centraggio dei dati, l'analisi delle componenti principali (PCA) è stata applicata sui lotti di calibrazione e i lotti di convalida sono stati proiettati nello spazio definito dai due componenti principali di più basso ordine. L’*influence plot* (T2 di Hotelling vs. Q residuals) e i suoi confini statistici a un livello di confidenza del 95% sono stati implementati come una carta di controllo multivariato, per il monitoraggio del comportamento dei nuovi lotti nello spazio ortogonale definito dalla PCA. Il criterio dell'*endpoint* è stato definito dopo l'accettazione di 15 spettri consecutivi accettati dalla carta di controllo multivariata. Grazie all'approccio attuale, il tempo medio del processo è stato ridotto a 5 min.

L'intera strategia è stata implementata in un software dedicato, chiamato NIRNova, sviluppato internamente con Matlab App Designer. Grazie a NIRNova, la produzione di SE viene ora monitorata in modo non distruttivo, con una definizione dell'*endpoint* di processo per ogni singolo lotto. I test di uniformità hanno dimostrato che, nonostante la notevole riduzione dei tempi, il prodotto finale è correttamente miscelato.

**Keywords:** NIR miniaturizzato, fase di miscelazione, *endpoint* di processo, moving-block-PCA.