

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 596

Matière, Molécules, Matériaux et Géosciences

Spécialité : Chimie analytique

INDIAN INSTITUTE OF TECHNOLOGY MADRAS (INDE)

Department of Chemical Engineering

Par

Vinaya FRANCIS

Autonomous Method Development in High-Performance Liquid Chromatography

Thèse en cotutelle internationale présentée et soutenue à Nantes, le 28 Avril 2026

Unité de recherche : CEISAM UMR CNRS 6230 de Nantes Université, France et

Department of Chemical Engineering, Indian Institute of Technology Madras (Inde)

Rapporteurs avant soutenance :

Camille OGER
Mehdi BENIDDIR

Maître de conférences, Université de Montpellier
Professeur, Université Paris Saclay

Composition du Jury :

Président : Elise VERRON
Examineurs : Camille OGER
Mehdi BENIDDIR
Éric DORIS

Professeure, Nantes Université
Maître de conférences, Université de Montpellier
Professeur, Université Paris Saclay
Directeur de recherche,
Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives

Dir. de thèse : François-Xavier FELPIN
Co-dir. de thèse : Niket S. KAISARE

Professeur, Nantes Université
Professeur, Indian Institute of Technology Madras (Inde)

Invité(s)

Daniel CORTES-BORDA

Ingénieur chimiste, Inprocess Technology & Consulting Group, S.L.

Titre : Développement autonome de méthodes en chromatographie liquide haute performance

Mots clés : Chromatographie liquide haute performance (HPLC), Développement autonome de méthodes, Optimisation multi-objectif, Optimisation sous contraintes, Systèmes cyber-physiques

Résumé : La chromatographie liquide haute performance (HPLC) est largement utilisée en recherche chimique et dans l'industrie. Cependant, le développement de méthodes chromatographiques demeure en grande partie itératif et guidé par l'expertise de l'analyste. Afin de permettre son intégration dans des systèmes de laboratoire autonomes, ce processus doit être formalisé au sein d'un cadre d'optimisation structuré.

Cette thèse reformule le développement de méthodes HPLC comme un problème décisionnel explicite, défini par des variables opératoires et des fonctions objectifs quantitatives. Une approche multi-objectif est d'abord mise en œuvre afin d'explorer les compromis entre qualité de séparation et durée d'analyse, permettant une cartographie systématique des conditions réalisables. Dans cette phase exploratoire, un modèle simplifié *in silico* est utilisé pour valider la cohérence interne

de l'évaluation des objectifs, indépendamment de la complexité chimique expérimentale.

Une formulation mono-objective sous contraintes est ensuite introduite afin de permettre une sélection décisive des conditions chromatographiques selon des critères analytiques prédéfinis. La transition entre exploration multi-objectif et décision sous contraintes constitue la contribution méthodologique centrale de ce travail.

Le cadre proposé est implémenté au sein d'une plateforme HPLC cyber-physique intégrant le pilotage instrumental et la logique décisionnelle algorithmique. La validation expérimentale démontre que le développement autonome de méthodes peut être atteint par une formulation explicite du problème et une gestion structurée des contraintes, offrant une base pour l'intégration de la chromatographie dans des environnements de laboratoire numériques.

Title: Autonomous Method Development in High-Performance Liquid Chromatography

Keywords: High-Performance Liquid Chromatography (HPLC), Autonomous Method Development, Multi-Objective Optimization, Constrained Optimization, Cyber-Physical Systems

Abstract: High-performance liquid chromatography (HPLC) is widely used in chemical research and industry, yet chromatographic method development remains largely iterative and expert-driven. To enable integration into autonomous laboratory systems, this process must be formalized within a structured optimization framework.

This thesis formulates HPLC method development as an explicit decision problem defined by operating variables and quantitative objective functions. A multi-objective approach is first employed to explore trade-offs between separation quality and analysis time, enabling systematic mapping of feasible conditions. Within this exploratory phase, a simplified *in-silico* model validates the internal consistency of objective evaluation independently of experimental chemistry.

A constrained single-objective formulation is subsequently introduced to enable decisive selection of chromatographic conditions under predefined analytical criteria. The transition from multi-objective exploration to constrained decision closure constitutes the central methodological contribution.

The framework is implemented in a cyber-physical HPLC platform integrating instrument control and algorithmic decision logic. Experimental validation demonstrates that autonomous method development can be achieved through explicit problem formulation and structured constraint management, providing a foundation for integration of chromatography into digitally driven laboratory systems.