

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la  
Propriété Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
11 octobre 2012 (11.10.2012)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2012/136930 A2

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 8/37 (2006.01) A61Q 17/04 (2006.01)  
A61K 8/92 (2006.01) A61Q 19/04 (2006.01)  
A61K 8/97 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2012/050723

(22) Date de dépôt international :

3 avril 2012 (03.04.2012)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

1152925 5 avril 2011 (05.04.2011) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : LABO-  
RATOIRE NUXE [FR/FR]; 19, rue Pécelet, F-75015 Paris  
(FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : LECONTE,  
Nadine [FR/FR]; 38, rue de l'Alma, F-92600 Asnières sur  
Seine (FR). LECLERE, Jacques [FR/FR]; 70, route de  
Sully, F-45500 Saint-Gondon (FR).

(74) Mandataires : L'HELGOUALCH, Jean et al.; Cabinet  
Sueur & L'Helgoualch, Le Centralis, 63, avenue du Général  
Leclerc, F-92340 Bourg-la-Reine (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre  
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,  
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,  
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,  
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,  
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,  
OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,  
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre  
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,  
UG, ZM, ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,  
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,  
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport (règle 48.2.g)



WO 2012/136930 A2

(54) Title : COMPOSITION OF CHAULMOOGRA OIL AND TRIBULUS TERRESTRIS FOR SKIN PIGMENTATION

(54) Titre : COMPOSITION A BASE D'HUILE DE CHAULMOOGRA ET DE TRIBULUS TERRESTRIS POUR LA PIGMENTATION DE LA PEAU

(57) Abstract : The invention relates to a composition that can be used in dermatology and/or in cosmetics. The composition includes an effective amount of chaulmoogra oil and/or the components thereof as well as an extract of Tribulus terrestris, combined in a ratio of Tribulus terrestris to chaulmoogra oil of 1:1,000 to 1:5 by weight. The invention can be used in cosmetic and dermatological compositions for treating depigmented or non-pigmented areas of the skin.

(57) Abrégé : L'invention concerne une composition utilisable en dermatologie et/ou en cosmétique. La composition comprend une quantité efficace d'huile de chaulmoogra et/ou ses composants et d'un extrait de Tribulus terrestris, en association dans un rapport en poids Tribulus terrestris / huile de chaulmoogra compris entre 1:1.000 et 1:5. Application aux compositions cosmétiques et dermatologiques destinées au traitement des zones dépigmentées ou non pigmentées de la peau.

**COMPOSITION A BASE D'HUILE DE CHAULMOOGRA ET DE  
TRIBULUS TERRESTRIS POUR LA PIGMENTATION DE LA PEAU.**

La présente invention concerne une nouvelle composition à base d'huile de chaulmoogra et de Tribulus terrestris utilisable en cosmétique, plus particulièrement pour la pigmentation de la peau.

5 La peau comprend des couches superficielles, à savoir l'épiderme, et des couches plus profondes, le derme et l'hypoderme, et chacune possède des propriétés spécifiques permettant à l'ensemble de réagir et s'adapter aux conditions de son environnement. L'épiderme, qui est composé de trois  
10 types de cellules, à savoir des kératinocytes (90% des cellules épidermiques), des mélanocytes (2 à 3% des cellules épidermiques) et des cellules de Langerhans, constitue la couche externe et joue un rôle fondamental pour assurer la protection et le maintien d'une bonne trophicité. Le derme  
15 sert de support à l'épiderme et est principalement constitué de fibroblastes et d'une matrice extracellulaire essentiellement à base de collagène et d'élastine. Les fibres de collagène contribuent à la texture et la tonicité de la peau et l'élastine est responsable de son élasticité. D'autres  
20 cellules, comme les macrophages et les leucocytes, sont également présentes dans la couche du derme. L'hypoderme, qui est la couche la plus profonde de la peau, contient les adipocytes qui produisent des lipides pour que le tissu sous-cutané fabrique une couche grasse protégeant les muscles, les  
25 os et les organes internes contre les chocs.

La pigmentation de la peau résulte de la présence de mélanine dans l'épiderme et le derme. La mélanine est un pigment produit par les mélanocytes situés principalement dans la couche basale, en présence de la tyrosinase (ou monophénol  
30 mono-oxygénase), une enzyme cupro-protéique qui catalyse la transformation de la L-tyrosine en L-dihydroxyphénylalanine (L-dopa) qui est ensuite oxydée en dopaquinone, puis en

dopachrome, pour aboutir à la mélanine suivant un mécanisme complexe. Cette biosynthèse, ou mélanogénèse, est un processus complexe, aujourd'hui relativement bien connu, où la tyrosinase joue un rôle essentiel.

5 Dans des conditions normales, la pigmentation de la peau est uniforme. Toutefois, on observe fréquemment l'apparition d'une hyperpigmentation, c'est-à-dire une pigmentation excessive localement, qui peut se manifester par des taches de rousseur, des taches de vieillissement, une pigmentation due à  
10 une exposition excessive au soleil, une hyperpigmentation post-inflammatoire due à l'abrasion, etc. A l'inverse, il est parfois souhaitable de favoriser la pigmentation de la peau pour des raisons esthétiques ou pour lutter contre les effets de certaines affections, comme par exemple le vitiligo, le  
15 lentigo dépigmenté, certaines mycoses, les traces de vergetures, des brûlures, etc, qui se traduisent par un défaut localisé de pigmentation.

De nombreuses substances sont connues pour favoriser la mélanogénèse et la pigmentation de la peau, et par exemple des  
20 caroténoïdes et certaines vitamines telles que la vitamine E et la vitamine C. On connaît aussi, comme composés favorisant la synthèse de la mélanine, des alpha-hydroxy acides comme dans la demande de brevet WO 99.51198, des extraits de plantes, notamment *Sanguisorba officinalis* comme dans le  
25 brevet EP 993.826, ou encore des composés activant l'expression de la tyrosinase comme des psoralènes. La demande de brevet WO 03082227 décrit une composition destinée à réguler la mélanogénèse, qui comprend à la fois des promoteurs et des inhibiteurs de la synthèse de la mélanine.

30 Certains polyphénols ont aussi été proposés pour renforcer la pigmentation de la peau. Ainsi, la demande de brevet FR 2.851.916 décrit l'utilisation de polyphénols catéchiques afin de favoriser la pigmentation naturelle de la peau, et par exemple des extraits de cacao utilisables dans  
35 des compositions pour administration par voie orale. Des

extraits de xanthines peuvent être utilisés dans des compositions cosmétiques et dermatologiques pour favoriser la pigmentation de la peau, comme ceux obtenus à partir de graines de cacao décrits dans le brevet FR 2.654.935.

5 L'huile de chaulmoogra a longtemps été utilisée en médecine traditionnelle en Asie, notamment en Inde et en Chine, pour le traitement de la lèpre, avant l'apparition de médicaments à base de sulfones, notamment la diaminodiphénylsulfone, et des antibiotiques antituberculeux tels que la  
10 rifampicine et la rifamycine. Il a été démontré que l'acide hydnocarpique, l'un des principaux constituants de l'huile de chaulmoogra, présente une activité antimycobactérienne en inhibant la multiplication de certaines mycobactéries telles que *Mycobacterium leprae*, comme indiqué par P.L. Jacobsen et  
15 L. Levy, *Antimycobacterial Agents and Chemotherapy* (1973) pp. 373-379.

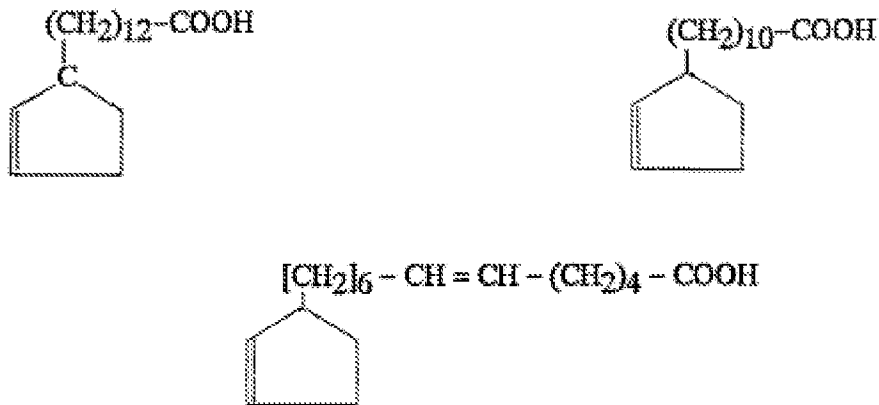
Le brevet FR 2.706.304 décrit l'utilisation d'huile de chaulmoogra comme composant de compositions cosmétiques destinées à harmoniser la pigmentation de la peau, grâce aux  
20 effets de pigmentation des zones cutanées achromiques, c'est-à-dire peu ou pas pigmentées, par migration de la pigmentation à partir de zones pigmentées. Le brevet FR 2.518.402 décrit une composition contenant de l'huile de chaulmoogra utilisable en cosmétique pour la normalisation des sécrétions sébacées et  
25 de la flore microbienne cutanée. Le brevet FR 2.876.908 montre que les huiles de chaulmoogra ont aussi des effets lipolytiques utiles dans des compositions destinées au traitement des surcharges adipeuses.

Les huiles de chaulmoogra sont essentiellement obtenues  
30 par extraction des graines de plantes ligneuses de la famille des Flacourtiacées, poussant dans des régions tropicales, notamment d'un arbre des espèces *Hydnocarpus wightiana* et *Taraktogenos kurzii*. Ces plantes sont essentiellement d'origine asiatique, notamment d'Inde, du Viet-nam et des

Philippines, ainsi que d'Afrique centrale et d'Amérique du sud, notamment du Brésil.

Les graines d'où sont extraites les huiles de chaulmoogra contiennent une forte proportion de lipides, comprise entre 30 et 50% selon les espèces, 15 à 20% de protides et 4 à 6% de matières minérales, ainsi que 1 à 3% d'insaponifiables, des glycérides d'acides gras insaturés à cycle penténique, constitués essentiellement par l'acide chaulmoogrique, l'acide hydnocarpique et l'acide gorlique. Il semble que ces acides soient responsables de l'action antimycobactérienne utile en thérapeutique dans le traitement traditionnel de la lèpre. On a observé que la structure spatiale de ces acides se rapproche du noyau cyclopentanoperhydroxyphénantrène caractéristique des stérols.

Les acides chaulmoogrique, hydnocarpique et gorlique peuvent être représentés par les formules générales suivantes, respectivement :



Ces trois acides comprennent le même cycle cyclopenténique portant un groupe acide à l'extrémité d'une chaîne carbonée  $-(\text{CH}_2)_n-$  où n est 10 dans le cas de l'acide hydnocarpique et 12 dans le cas de l'acide chaulmoogrique, cette même chaîne comportant une double liaison dans le cas de l'acide gorlique. Les teneurs en chacun de ces trois acides dans les huiles de chaulmoogra varient selon l'origine des espèces.

On trouve également dans les huiles de chaulmoogra des acides gras du type palmitique, oléique, palmitoléique, stéarique, myristique, et des traces d'acide aleprique et aleprilique.

5 Le Tribulus terrestris (tribule terrestre) est une plante de la famille des zygophyllacées. C'est une herbe rampante peu ramifiée, à petite fleur jaune et à fruits très épineux, espèce indigène dans le Sud de la France qui est répandue dans les régions arides et incultes d'Afrique et d'Asie. Elle  
10 contient une essence, des saponosides stéroïdiques dont la génine peut être la diosgénine et la trigogénine. Consommée en l'état, elle provoque des intoxications chez le mouton par obturation des canaux hépatiques comme l'indiquent M.R. Aslani et al., Vet. Res. Commun. 27, 53-62 (2003). Elle est parfois  
15 utilisée comme stimulant sexuel, et des tests sur la souris, en administration orale, ont fait apparaître une augmentation du taux de testostérone et du volume spermatique, comme indiqué par exemple par K. Gauthaman, Phytomedicine, 15, 44-54 (2008).

20 Le brevet CN 101406511 décrit une composition topique associant plusieurs substances d'origine végétale et notamment des extraits de fruit de Malaytea scurfpea, de fruit de Cnidium, de Chaulmoogra et de Tribulus terrestris ou de Astragalus complanatus, ainsi que des dérivés métalliques  
25 (litharge et chlorure mercureux), en quantités sensiblement équivalentes, et cette composition pourrait être utile pour le traitement du vitiligo.

Le brevet KR 20090056778 décrit des compositions associant des herbes médicinales, en particulier Hydnocarpi semen,  
30 Sesamum indicum, Dictamni radice cortex, Mormodicae semen et Tribulus terrestris en proportions sensiblement équivalentes, pour le traitement d'allergies cutanées, notamment la dermite atopique et des allergies à des piqûres d'insectes et à des médicaments.

Les études réalisées par la demanderesse sur des mélanocytes humains et des épidermes reconstitués ont montré que le Tribulus terrestris, utilisé isolément par voie topique sous forme d'extraits hydroglycoliques, a des effets dépigmentants significatifs bien que faibles.

Par contre, les études réalisées par la demanderesse ont montré de manière inattendue que l'association d'huile de chaulmoogra et de Tribulus terrestris dans un rapport en poids Tribulus terrestris / huile de chaulmoogra compris entre 1:1.000 et 1:5, présente un effet pigmentant significatif susceptible d'agir dans toutes les étapes de la pigmentation, et supérieur à celui du chaulmoogra utilisé isolément.

La présente invention a donc pour objet une nouvelle composition cosmétique associant de l'huile de chaulmoogra et/ou ses composants et un extrait de Tribulus terrestris, en concentrations appropriées, et plus particulièrement dans un rapport en poids extrait de Tribulus terrestris / huile de chaulmoogra compris entre 1:1.000 et 1:5, pour le traitement des zones dépigmentées ou non pigmentées de la peau.

L'invention a également pour objet l'utilisation de l'huile de chaulmoogra, ou de ses composants essentiels tels que les acides chaulmoogrique, hydnocarpique et gorlique, ainsi que leurs sels et esters, et d'extraits de Tribulus terrestris pour la préparation d'une composition cosmétique pour le traitement des zones dépigmentées ou non pigmentées de la peau.

L'invention a aussi pour objet l'utilisation en cosmétique de l'association d'un extrait de Tribulus terrestris et d'huile de chaulmoogra dans un rapport en poids Tribulus terrestris / huile de chaulmoogra compris entre 1:1.000 et 1:5, pour la pigmentation de la peau.

L'invention a encore pour objet un procédé de traitement cosmétique non thérapeutique de la peau, et plus particulièrement pour repigmenter les zones non pigmentées ou dépigmentées de la peau, par application d'une composition à base

d'huile de chaulmoogra et d'extrait de Tribulus terrestris en concentrations appropriées sur la zone de la peau nécessitant un tel traitement.

Les composants de l'huile de chaulmoogra sont de préférence les acides chaulmoogrique, hydnocarpique et gorlique ainsi que leurs sels et esters, qui peuvent être choisis parmi les esters de méthyle, d'éthyle ou de benzyle, ainsi que les sels de sodium ou de potassium.

Les sels ou esters des acides chaulmoogrique, hydnocarpique et gorlique peuvent être choisis parmi les esters de méthyle, d'éthyle ou de benzyle, ainsi que les sels de sodium ou de potassium, et par exemple le chaulmoograte de sodium ou de potassium et l'hydnocarpate de sodium.

L'activité pigmentante de l'huile de chaulmoogra serait essentiellement due aux acides chaulmoogrique, hydnocarpique et gorlique qu'elle contient, et les expérimentations effectuées ont montré que l'association avec un extrait de Tribulus terrestris procure de manière inattendue une amélioration de cette activité connue du Chaulmoogra alors que le Tribulus, utilisé isolément, a une action dépigmentante.

Plus particulièrement, il a été démontré que l'association d'huile de chaulmoogra et d'extrait de Tribulus terrestris

- présente une parfaite innocuité vis-à-vis des cellules endothéliales de l'épiderme et des mélanocytes humains en culture ;
- induit un effet significatif sur l'activité de la tyrosinase même en l'absence d'irradiation UV ;
- induit un effet significatif sur la capture de L-tyrosine et de L-phénylalanine ainsi que sur la synthèse de L-tyrosine en l'absence d'irradiation UV tandis que l'effet n'est pas significatif en présence d'irradiation UV ;
- présente de tels effets dans toutes les étapes du processus de pigmentation, procurant une amélioration par rapport à l'utilisation du Chaulmoogra isolément.

Les études ont montré que cet effet est remarquable avec une faible proportion de *Tribulus terrestris* par rapport au *Chaulmoogra* (rapport en poids entre 1:200 et 1:20) alors que les essais montrent que le *Tribulus terrestris*, en concentration équivalente, mais utilisé isolément, a un effet dépigmentant.

Les huiles de *Chaulmoogra* utilisées dans la présente invention peuvent être extraites des graines de plantes de variétés telles que *Hydnocarpus wightiana*, *Taraktogenos kurzii*, *Hydnocarpus alpina*, *Hydnocarpus anthelmintica*, *Hydnocarpus cauliflora*, *Hydnocarpus dawnensis*, *Hydnocarpus heterophylla*, *Hydnocarpus hutchinsonii*, *Hydnocarpus ovoïdea*, *Hydnocarpus subfalcata*, *Hydnocarpus venenata*, *Hydnocarpus verrucosa*, *Hydnocarpus woodii*, *Hydnocarpus calvipetala*, *Hydnocarpus ilicifolia*, *Hydnocarpus octandra*, *Gynocardia odorata*, *Oncoba echinata*, *Caloncoba glauca*, *Caloncoba welwitschii*, *Carpotroche brasiliensis*, *Carpotroche amazonica*, *Asteriastigma macrocarpa*, *Mayna odorata* et *Lindakeria dentata*.

Les extraits de *Tribulus terrestris* sont préparés à partir de plantes séchées, l'extrait pouvant représenter de 1 à 20% environ du poids total de la plante.

On peut par exemple préparer suivant les techniques usuelles des extraits hydro-alcooliques, plus particulièrement des extraits hydroglycoliques ou hydroéthanoliques, ou encore des extraits hydroglycérinés. Après séchage et pulvérisation des plantes, l'extraction peut se faire par exemple par percolation ou macération à raison de 100 g de plante pour 500 g d'eau. Le gâteau est exprimé et les liqueurs réunies et complétées à 500 g par addition de glycol tel que le butylène glycol et le propylène glycol.

Les extraits de *Tribulus terrestris* utilisés dans les compositions suivant la présente invention sont de préférence sous forme d'extraits hydroglycoliques, par exemple dans le butylène glycol, de la plante entière séchée et réduite en

poudre ou, de préférence, des graines ou des fruits séchés et réduits en poudre.

Suivant une forme avantageuse de réalisation, l'extrait utilisable dans la composition de l'invention est obtenu à partir des fruits séchés et réduits en poudre, que l'on fait macérer dans un mélange de glycol et d'eau, par exemple un mélange 50/50 de glycol et d'eau, puis on procède à une décantation, une clarification, si nécessaire, et une filtration. La clarification se fait généralement par centrifugation ou par addition d'une substance absorbant les microparticules, comme la cellulose, la polyvinyl pyrrolidone ou des terres absorbantes. Le glycol peut être choisi parmi le butylène glycol-1,3, le butylène glycol-1,4, le dipropylène glycol, et on utilise de préférence le butylène glycol.

L'extrait hydroglycolique de *Tribulus terrestris* utilisé dans la présente invention se présente sous la forme d'un liquide de couleur jaune ambrée, d'odeur caractéristique, soluble dans l'eau et dans l'alcool, se caractérisant par :

- matières sèches)	0,1-1,0 %
- pH	5,3-7,3
- indice de réfraction à 22°C	1,380-1,420
- densité à 22°C	1,000-1,050

Dans la composition selon l'invention, le rapport en poids de l'extrait de *Tribulus terrestris* à l'huile de chaulmoogra est compris entre 1:1.000 et 1:5 et de préférence entre 1:200 et 1:20.

En particulier, la teneur en extrait de *Tribulus terrestris* peut être comprise entre 0,01 et 0,5%, et de préférence entre 0,05 et 0,2% en poids par rapport au poids total de la composition, tandis que la teneur en huile de chaulmoogra, ou en acides ou sels ou esters est généralement comprise entre 0,1 et 20%, et de préférence entre 2 et 10% par rapport au poids total de la composition, pour procurer les meilleurs effets pigmentants.

L'huile de chaulmoogra, et ses acides ou esters, peuvent être utilisés avantageusement sous une forme encapsulée dans des liposomes.

Suivant une technique connue dans la fabrication des compositions cosmétiques, les liposomes sont constitués par des petites sphères creuses, de diamètre généralement inférieur à 500 nm, dont la paroi est formée d'une double couche de lipides tels que des glucolipides ou des phospholipides. Ils peuvent être obtenus par exemple par traitement aux ultrasons d'un mélange d'un soluté aqueux et de lipides. Les lipides (phospholipides ou glucolipides) se réorganisent dans une configuration où l'énergie de l'ensemble est minimale, donc thermodynamiquement la plus stable. Les liposomes sont utilisés dans l'industrie cosmétique pour délivrer des composés à l'intérieur des cellules lorsque le vésicule fusionne avec la membrane plasmique.

Suivant une forme préférée de réalisation de l'invention, une partie au moins de l'huile de chaulmoogra est encapsulée dans des vésicules du type liposome.

Les compositions conformes à la présente invention sont de préférence administrables par voie topique. Suivant la terminologie classique, l'administration par voie topique désigne toute méthode consistant à appliquer la substance ou la composition directement sur la peau, sur la zone nécessitant le traitement.

Conformément à la présente invention, la composition administrable par voie topique peut avantageusement contenir, outre les composants de base décrits ci-dessus, une ou plusieurs autres substances connues pour exercer des effets complémentaires bénéfiques pour la peau, et plus particulièrement le tocophérol, la vitamine A (rétinol), l'acide rétinoïque, des agents bactéricides, de la théophylline, du monométhylsilanol, de la proline, ou encore du beurre de Karité, ainsi que des extraits végétaux tels que *Camellia japonica*.

On peut aussi ajouter à la composition des extraits ou composés connus pour faciliter la pénétration des principes actifs de la composition à travers l'épiderme, par exemple l'éthoxydiglycol et des saponosides du type hédéragénine.

5 Les compositions cosmétiques et pharmaceutiques conformes à la présente invention, sont destinées de préférence à une administration topique, et contiennent donc des supports et excipients couramment utilisés dans des compositions de ce type telles que des émulsions H/E ou E/H, des crèmes, des gels  
10 ou des lotions. Dans le cas des émulsions, la phase grasse peut représenter entre 10 et 60% environ du poids de la composition, la phase aqueuse entre 10 et 80% environ et l'agent émulsionnant entre 2 et 20%, le reste étant constitué par les composants de base indiqués ci-dessus et les autres  
15 composants mentionnés ci-après.

La composition peut encore contenir diverses substances et excipients choisis en fonction de leurs propriétés connues et de la forme galénique envisagée. Ainsi, on peut incorporer dans la composition des conservateurs, des agents émulsionnants, des agents viscosants, des épaississants, des  
20 gélifiants, des antioxydants, des agents hydratants, des tensioactifs, des parfums, des huiles, des lipides, un solvant spécifique ainsi que de l'eau et divers additifs destinés à améliorer les propriétés physiques de la composition.

25 On peut choisir l'agent émulsionnant parmi des polymères carboxyvinyliques à haut poids moléculaire (par exemple le Carbopol<sup>®</sup>), des polysorbates (par exemple le Tween 60<sup>®</sup> ou le Polysorbate 80<sup>®</sup>), des esters de sorbitan et en particulier un monostéarate tel que le Span 60<sup>®</sup>, un tristéarate, un  
30 monopalmitate, et un laurate de sorbitan. On peut encore utiliser d'autres agents émulsionnants tels que divers dérivés d'acide stéarique ou palmitique, et par exemple le stéarate de PEG 100<sup>®</sup>, des mono- ou diglycérides d'acide stéarique ou palmitique, un stéarate de propylène glycol auto-émulsionnable, ou encore le polyglycéryl-2-sesquioléate, l'éther  
35

cétylique de polyoxyéthylène, un polyglucoside de siloxane, ou une silicone émulsionnable. On peut encore utiliser des mélanges émulsionnants non ioniques tels que le Protegin X<sup>®</sup>.

Les agents viscosants utilisés dans les compositions de l'invention peuvent être choisis parmi divers polymères d'acide acrylique, un copolymère d'acrylate et de laurate d'acryloyle, une gomme cellulose, une silice, des polymères carboxyvinyliques, un silicate d'aluminium et de magnésium, et on peut utiliser par exemple la silice colloïdale vendue sous la marque Aerosil 200<sup>®</sup> ou un acide polyacrylique réticulé tel que le Carbopol 940<sup>®</sup>.

Les gélifiants ou épaississants peuvent être choisis par exemple parmi les polyacrylamides, des acrylates comme le Pemulen<sup>®</sup>, les dérivés de cellulose comme l'hydroxypropyl cellulose, ou les gommes naturelles.

Les agents hydratants utilisés peuvent être choisis par exemple parmi un polyol, le sorbitol, le maltitol, le pentaérythritol, les polyacrylates et polyméthacrylates de glycéryle, le glycérol ou des dérivés de glycérol. On peut aussi ajouter des émoullients tels qu'un malate d'alkyle, l'isohexadécane, des triglycérides d'acide caprique ou caprylique, etc.

Les conservateurs usuels de la technique des compositions dermatologiques ou cosmétologiques peuvent être utilisés dans l'invention, et par exemple l'acide benzoïque et un p-hydroxybenzoate d'alkyle tel que le p-hydroxy-benzoate de méthyle (Méthylparaben), un alcool tel que le phénoxy-éthanol ou encore la chlorphénésine ou l'imidazolidinyl urée.

Les constituants de la phase grasse, c'est-à-dire les huiles et lipides, peuvent être choisis parmi l'huile de jojoba, l'huile de maïs, l'huile de vaseline, l'huile d'amandes douces, l'huile de coco hydrogénée, l'huile de carthame, des glycérides d'acides gras saturés, l'acide stéarique, l'acide palmitique, le stéarate d'octyle, le palmitate de glycéryle, le palmitate d'octyle, un triglycéride

d'acides caprique et caprylique, le 2-octyl-dodécanol, le polyéthylène glycol, l'adipate d'éthyl-2 hexyle, ou encore des huiles de silicones telles que le méthyl phényl polysiloxane, la diméthicone, la cyclométhicone et la phényl diméthicone.

5 La composition peut aussi contenir un solvant choisi en fonction des composants utilisés et de la forme d'administration envisagée. Le solvant peut être par exemple de l'eau, et de préférence de l'eau déminéralisée, ou un solvant spécifique tel que le propylène glycol, un éther de diéthylène  
10 glycol, ou un alcool tel que l'éthanol.

Des agents de protection contre les rayons ultraviolets peuvent aussi être avantageusement incorporés dans les compositions, et par exemple des filtres solaires UV-A et UV-B hydrophiles ou lipophiles, choisis parmi la benzophénone ou un  
15 dérivé de benzophénone tel que la 2-hydroxy-4-méthoxybenzophénone (Eusolex® 4360), ou un ester d'acide cinnamique et plus particulièrement le méthoxycinnamate d'octyle (Eusolex® 2292), le méthoxycinnamate d'éthyl-2-hexyle (Parsol MCX®), ou encore un cyano- $\beta,\beta$ -diphénylacrylate tel que l'octo-  
20 crylène (Eusolex® OCR), le 4-méthylbenzylidène camphre (Eusolex 6300®), et des dérivés du dibenzoylméthane tels que le 4-isopropyl dibenzoylméthane (Eusolex 8020), le t-butylméthoxy dibenzoylméthane (Parsol 1789®), et le 4-méthoxydibenzoylméthane. On peut aussi utiliser des pigments formant  
25 écran anti-ultraviolet, comme par exemple le dioxyde de titane, l'oxyde de zinc, l'oxyde de zirconium ou encore l'oxyde d'aluminium.

Le pH de la composition est de préférence compris entre 5,3 et 7,5, et peut être ajusté, selon les compositions, par  
30 addition d'un acide tel que l'acide citrique ou d'une base telle que l'hydroxyde de sodium ou de potassium.

La composition conforme à la présente invention peut être présentée sous les formes classiquement utilisées pour une application topique, c'est-à-dire sous forme de gel, lotion,  
35 émulsion (en particulier crème ou lait), patchs transdermi-

ques, masque ou pommade, contenant des excipients et supports usuels compatibles et pharmaceutiquement acceptables. Ces formes d'administration par voie topique sont préparées par les techniques connues, et par exemple, dans le cas d'une

5 crème, par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse pour obtenir une émulsion huile dans eau, ou inversement pour préparer une émulsion eau dans huile. Dans le cas de crèmes, on préfère utiliser des émulsions à structure lamellaire contenant peu de produits éthoxylés ou n'en

10 contenant pas du tout. L'huile de chaulmoogra est de préférence préalablement chauffée avant d'être incorporée à la phase grasse, tandis que l'extrait de Tribulus terrestris utilisé en association est introduit dans la phase aqueuse ou alcoolique.

15 A titre d'exemple, on peut préparer des compositions topiques conformes à l'invention sous forme de crèmes, de laits ou de gels, utilisables en une ou plusieurs applications quotidiennes, la durée du traitement pouvant être généralement de l'ordre de un à trois mois.

20 Les exemples de compositions donnés ci-après illustrent l'invention sans en limiter la portée. Sauf indication contraire, les parties et pourcentages sont indiqués en poids.

### Exemple 1

25 Une crème antivergeture à base d'huile de chaulmoogra et d'extrait de Tribulus terrestris ayant la composition indiquée ci-après est préparée suivant les techniques usuelles :

#### Phase A

	Eau déminéralisée	q.s.p.	100,00
	Glycérine		2,00
30	Pentylène glycol		5,00
	Bentonite		1,00
	Ethyl hexyl glycérine		0,20
	Dehydroacétate de sodium		0,10

	<u>Phase B</u>	
	Alcools C <sub>12</sub> -C <sub>16</sub> et acide palmitique et lécithine hydrogénée	5,00
	Triglycérides caprique / caprylique	5,00
5	Squalane	3,00
	Beurre de Karité	3,00
	Ester glycérique de vitamine F	1,00
	Alcool béhénylique	2,50
	Cire d'abeille	2,00
10	Huile de tournesol	5,00
	Undécylénate de glycéryle	0,10
	Tocophérol	0,70
	Huile de chaulmoogra	10,00
	<u>Phase C</u>	
15	Eau déminéralisée	10,00
	Xylityl glucoside et anhydro-xylitol et xylitol	1,00
	Monométhyl silanol	1,00
	Proline	1,00
20	Extrait de Camellia japonica	5,00
	Extrait de Tribulus terrestris	0,10
	<u>Phase D</u>	
	Parfum	0,50

La phase aqueuse A est chauffée à 70-75°C tandis que la phase grasse B est chauffée à environ 75°C, puis les deux phases sont mélangées soigneusement sous agitation. La phase C, après homogénéisation, est ajoutée au mélange à la température d'environ 35°C. L'ensemble est mélangé et refroidi progressivement.

Cette crème antivergeture est utilisée en application topique, une fois à deux fois par jour sur les zones de la peau à traiter, pendant une période de 1 à 3 mois selon l'importance de la dépigmentation à traiter. Les premiers effets significatifs peuvent être observés dès la fin de la 4ème semaine, sous forme d'une atténuation du contraste entre

zone dépigmentée et zone normalement pigmentée et ces effets repigmentants vont en s'amplifiant dans la suite du traitement.

### Exemple 2

5 Une crème solaire à base d'huile de chaulmoogra et d'extrait de Tribulus terrestris ayant la composition indiquée ci-après est préparée suivant les techniques usuelles :

#### Phase A

	Tween 60	3,50
10	Span 60	2,50
	Huile de vaseline	5,00
	Huile d'amandes douces	2,00
	Huile de chaulmoogra	10,00
	Alcool cétostéarylique	1,00
15	Phényl diméthicone	2,00
	Tocophérol	0,70

#### Phase B

	Oxyde de zinc et triglycérides caprique / caprylique et Paraffinum liquidum et	
20	acide polyhydroxystéarique	10,00

#### Phase C

	Gomme xanthane	0,50
	Pentylène glycol	4,00
	Ethyl hexyl glycérine	0,30
25	Acide anisique	0,10
	Acide lévulinique	0,20
	Oxyde de zinc et Eau et Silice et PEG 2M	5,00
	Eau déminéralisée	q.s.p. 100,00
	Extrait de Tribulus terrestris	0,10

#### 30 Phase D

	Parfum	0,50
--	--------	------

La phase grasse A est chauffée sous agitation à environ 75°C et on y ajoute la phase grasse B puis la phase aqueuse C à environ 75°C, et les trois phases sont mélangées soigneuse-

ment sous agitation. Enfin, on ajoute la phase D et l'ensemble est ensuite mélangé et refroidi progressivement.

Cette crème peut être utilisée par application sur les zones dépigmentées de la peau à traiter, une à deux fois par jour, pendant une période de un à trois mois. Des résultats positifs sont observés dans certains cas, notamment lors du traitement d'une zone atteinte par un vitiligo, dès la fin de la 4<sup>ème</sup> semaine d'application. Si le traitement est arrêté après 1 mois, on observe une régression de la pigmentation générale mais les zones repigmentées restent acquises.

### Exemple 3

#### Evaluation de la cytotoxicité

La cytotoxicité de l'association d'extrait de Tribulus terrestris et d'huile de chaulmoogra a été évaluée par étude de mélanocytes humains en culture, comme suit.

Pour constituer des épidermes, des kératinocytes d'origine humaine sontensemencés sur des filtres en polycarbonate de 0,5 cm<sup>2</sup> dans un milieu défini (MCDB 153 modifié) et supplémenté. Les cellules sont cultivées pendant 14 jours à l'interface air/liquide, le milieu de culture étant changé tous les deux jours.

Les épidermes ainsi formés (Skinetic®) sont utilisés pour l'étude à partir du 14<sup>ème</sup> jour de culture.

Des mélanocytes humains ont été établis à partir de peau humaine (Clonetics) et amplifiés dans du milieu MGM (Melanocytes Growth Medium, Clonetics). Les essais ont été réalisés sur des mélanocytes entre le 2<sup>ème</sup> et le 4<sup>ème</sup> passage afin d'assurer une reproductibilité entre les différentes expérimentations.

La cytotoxicité a été évaluée pour la co-culture mélanocytes humains / épidermes reconstitués, par détermination de la viabilité cellulaire par le test de réduction au bleu de Formazan (MTT).

Les mélanocytes ont été répartis dans des plaques 24 puits à raison de  $2 \times 10^5$  cellules par puit dans 0,5 ml de milieu de culture pendant 12 heures. Les épidermes traités et non traités ont été ensuite déposés dans les puits contenant  
5 les mélanocytes en culture.

L'essai a été conduit après 24 heures de contact entre le produit étudié et la co-culture mélanocytes / épidermes reconstitués.

Deux lots de co-cultures ont été constitués pour les  
10 tests.

Lot 1 : co-culture témoin négatif ne recevant aucun produit.

Lot 2 : co-culture traitée par l'association huile de chaulmoogra (5%) / Tribulus terrestris (0,1%).

15 La viabilité des mélanocytes est évaluée comme suit.

Après 24 heures d'incubation de la co-culture, la viabilité cellulaire a été déterminée par le test de réduction au bleu de Formazan (test MTT). Après incubation des cellules de chaque lot, les épidermes sont récupérés et les puits  
20 contenant les cellules sont vidés par retournement et le tapis cellulaire est rincé avec le milieu de culture, 200  $\mu$ l d'une solution de MTT (bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium) à 5 mg/ml, sont distribués dans tous les puits. Les plaques sont incubées à 37°C pendant 3 heures. Les  
25 puits sont à nouveau vidés par retournement, et le tapis cellulaire est fixé pendant 1 minute par 200  $\mu$ l de solution de formo-calcium. Les cellules sont ensuite lysées et les cristaux de bleu de Formazan sont dissous par 200  $\mu$ l de diméthylsulfoxyde. La densité optique (DO) des plaques est  
30 lue, après homogénéisation de la coloration par agitation, au moyen d'un spectrophotomètre réglé à 570 nm, permettant ainsi de connaître la quantité relative de cellules vivantes et actives métaboliquement.

La viabilité cellulaire des épidermes a été évaluée comme  
35 suit.

Les épidermes reconstitués ont été mis individuellement en contact avec 150 µl de MTT, puis mis dans l'incubateur pendant 1 heure. A la fin de l'incubation, les épidermes sont récupérés. Les cellules sont ensuite lysées et les cristaux de bleu de Formazan dissous, puis 200 µl de diméthyl sulfoxyde sont ajoutés. Après homogénéisation de la coloration par agitation, les plaques sont lues par un spectrophotomètre réglé à 570 nm.

Les résultats sont regroupés dans les tableaux ci-après.

10 Epidermes reconstitués :

	Témoin	T. terrestris 0,1% + huile de chaulmoogra 5%
Moyenne	0,890	0,900
Ecart-type	0,050	0,073
Viabilité (%)	100	101

Mélanocytes humains en culture :

	Témoin	T. terrestris 0,1% + huile de chaulmoogra 5%
Moyenne	0,582	0,598
Ecart-type	0,092	0,087
Viabilité (%)	100	101

Ces résultats montrent que l'association suivant l'invention ne présente aucune cytotoxicité vis-à-vis des épidermes reconstitués.

#### Exemple 4

Evaluation de l'effet sur la pigmentation

L'effet pigmentant a été étudié à travers

- 20
- l'évaluation de la capture de la [<sup>3</sup>H] L-tyrosine
  - l'évaluation de la capture de [<sup>14</sup>C] L-phénylalanine
  - l'évaluation de la synthèse de la [<sup>14</sup>C] tyrosine
  - l'évaluation de l'activité de la tyrosinase

L'étude a été faite sur les mêmes lots que dans l'Exemple 3 ci-dessus.

25

L'essai est conduit en triplicate après 3 jours de contact.

Evaluation de la capture de la L-tyrosine :

L'évaluation de la capture de la [<sup>3</sup>H] L-tyrosine a été effectuée comme indiqué ci-après.

La capacité des cellules préalablement traitées par les produits à l'étude à capturer les précurseurs radioactifs a été évaluée par la méthode de pulse. Les précurseurs radioactifs sont ajoutés aux cultures après incubation avec l'association de l'invention. Les cellules sont alors incubées pendant 20 minutes à 37°C en présence de [<sup>3</sup>H] L-tyrosine (130 µmol., activité spécifique 47 Ci/mmol.).

Le milieu est éliminé par aspiration, puis les cellules sont lavées 3 fois avec du milieu sans sérum pour éliminer la radioactivité, puis détachées du support et lavées à nouveau avec du milieu et enfin centrifugées à 600 g pendant 5 minutes. Le culot cellulaire est repris par 500 µl de milieu. Pour déterminer la radioactivité incorporée dans les mélanocytes, les cellules sont soniquées puis introduites dans des flacons de comptage. La radioactivité est mesurée dans un compteur à scintillation en présence de 5 ml de liquide de scintillation (Ready organique, Beckman) contenant 0,9% d'acide acétique.

Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-après.

	Capture de la L-tyrosine	%
Témoin	30,2 ± 2,9	-
Témoin positif UVB 100mJ/cm <sup>2</sup>	43,6 ± 2,2	+44
T. terrestris 0,1% + huile de chaulmoogra 5%	34,0 ± 4,0	+13
T. terrestris 0,1% + huile de chaulmoogra 5% UVB 100mJ/cm <sup>2</sup>	47,0 ± 3,6	+8 (ns)

25

Ces résultats montrent que l'irradiation des mélanocytes par des rayons ultraviolets B augmente significativement (44%) la capture de la [<sup>3</sup>H] L-tyrosine. En l'absence d'irradiation,

l'association de l'invention induit un effet significatif en comparaison du témoin négatif sur la capture de la [<sup>3</sup>H] L-tyrosine.

Evaluation de la capture de la L-phénylalanine :

5 La même méthode que ci-dessus a été utilisée en remplaçant la [<sup>3</sup>H] L-tyrosine par la [<sup>14</sup>C] L-phénylalanine (130 µmol., activité spécifique 474 mCi/mmol.).

Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-après.

	Capture de la L-phénylalanine	%
Témoin	81,2 ± 4,0	-
Témoin positif UVB 100mJ/cm <sup>2</sup>	114,0 ± 5,9	+40
T. terrestris 0,1% + huile de chaulmoogra 5%	96,2 ± 6,1	+18
T. terrestris 0,1% + huile de chaulmoogra 5% UVB 100mJ/cm <sup>2</sup>	119,4 ± 7,3	+5 (ns)

10 Ces résultats montrent que l'irradiation de la co-culture par des rayons ultraviolets B augmente significativement (40%) la capture de la [<sup>14</sup>C] L-phénylalanine. En l'absence d'irradiation, l'association de l'invention induit un effet significatif (18%) en comparaison du témoin négatif.

15

Evaluation de la synthèse de la L-tyrosine :

La néosynthèse de la [<sup>14</sup>C] L-tyrosine a été évaluée par incorporation de la [<sup>14</sup>C] L-phénylalanine dans les mélanocytes humains en culture. Une fois capturée, la phénylalanine se  
20 transforme en effet en tyrosine, ce qui aboutit à la synthèse de la mélanine.

La transformation de [<sup>14</sup>C] L-phénylalanine en [<sup>14</sup>C] L-tyrosine est étudiée sur une durée de 20 minutes. La capture et la transformation de la phénylalanine est suivie après  
25 addition de 130 µmol de L-phénylalanine aux mélanocytes en monocouche.

Le milieu est éliminé et les cellules sont lavées trois fois avec Tris/HCl (0,05 M, pH 7,5) puis digérées avec de la

trypsine (1 mg/ml). La [ $^{14}\text{C}$ ] L-tyrosine et la [ $^{14}\text{C}$ ] L-phénylalanine sont étudiées par HPLC avec un éluant chloroforme / méthanol / eau / hydroxyde d'ammonium (29:15:1:4 v/v).

Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-après.

	[ $^{14}\text{C}$ ] L-tyrosine	%
Témoin	31,4 ± 1,9	-
Témoin positif UVB 100mJ/cm <sup>2</sup>	42,3 ± 3,2	+35
T. terrestris 0,1% + huile de chaulmoogra 5%	37,5 ± 2,7	+19
T. terrestris 0,1% + huile de chaulmoogra 5% UVB 100mJ/cm <sup>2</sup>	43,0 ± 2,9	+2 (ns)

5

Ces résultats montrent que l'irradiation des mélanocytes par des rayons ultraviolets B augmente significativement (35%) la synthèse de la [ $^{14}\text{C}$ ] L-tyrosine. En l'absence d'irradiation, l'association de l'invention induit un effet significatif (19%) en comparaison du témoin négatif.

10

Evaluation de l'activité de la L-tyrosinase :

En fin d'incubation, le milieu de culture est prélevé puis les cellules sont rincées avec du PBS et mis au contact du Triton X-100 (Sima, France) à 1%, puis incubées pendant 10 minutes. La réaction enzymatique est initiée par addition de L-dopamine (Sigma, France) à 10 mM dans du PBS dépourvu de Ca<sup>2+</sup> et de Mg<sup>2+</sup>.

15

Après une heure d'incubation à 37°C à l'abri de la lumière, l'activité de la tyrosinase est évaluée par mesure de l'absorption à 475 nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

20

Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-après.

	Activité de la tyrosinase %
Témoin	100
Témoin positif UVB 100mJ/cm <sup>2</sup>	172
T. terrestris 0,1% + huile de chaulmoogra 5%	120
T. terrestris 0,1% + huile de chaulmoogra 5% UVB 100mJ/cm <sup>2</sup>	175

Ces résultats montrent que l'irradiation de la co-culture par des rayons ultraviolets B augmente significativement l'activité de la tyrosinase. En l'absence d'irradiation, l'association de l'invention induit un effet significatif en  
5 comparaison du témoin négatif.

Ces résultats confirment que l'association de Tribulus terrestris et d'huile de chaulmoogra de l'invention joue un rôle pigmentant significatif dans toutes les étapes du processus de pigmentation.

#### 10 **Exemple 5 (comparatif)**

Evaluation de l'effet dépigmentant de Tribulus terrestris

La cytotoxicité a été vérifiée par évaluation de la viabilité cellulaire sur des mélanocytes humains comme dans l'exemple 4 ci-dessus.

15 L'étude montre que l'extrait de Tribulus terrestris, aux concentrations de 0,05% et 0,1%, ne présente aucune cytotoxicité. L'extrait se révèle cytotoxique à partir de 0,2%.

Quatre lots ont été constitués pour montrer l'effet de Tribulus terrestris sur des co-cultures épidermes / mélanocytes.  
20

Lot 1 : co-culture témoin négatif ne recevant aucun produit.

Lot 2 : co-culture témoin positif recevant de l'acide kojique (2%).

25 Lot 3 : co-culture traitée Tribulus terrestris (0,05%).

Lot 4 : co-culture traitée Tribulus terrestris (0,1%).

L'effet sur la pigmentation a été étudié par l'évaluation de l'activité de la tyrosinase et par l'évaluation de la synthèse de la mélanine.

30 L'évaluation de la synthèse de la mélanine intracellulaire est effectuée par spectrophotométrie à 475 nm après mise en suspension puis dissolution des cellules dans NaOH (1N) et du diméthyl sulfoxyde pendant 30 minutes.

Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-après.

	Absorbance 475 nm	%
Témoin négatif	0,167 ± 0,010	-
Témoin positif - ac. kojique	0,102 ± 0,017	-39
T. terrestris 0,05%	0,147 ± 0,008	-12
T. terrestris 0,1%	0,162 ± 0,013	-15

Ces résultats montrent que l'extrait de Tribulus terrestris, aux concentrations testées, entraîne une diminution significative du taux de mélanine comparable au témoin positif recevant l'acide kojique à 2%, dépigmentant connu.

L'évaluation de l'activité de la tyrosinase est effectuée comme dans l'Exemple 4 ci-dessus.

Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-après.

	Absorbance 475 nm	%
Témoin négatif	0,269 ± 0,017	-
Témoin positif - ac. kojique	0,170 ± 0,020	-37
T. terrestris 0,05%	0,233 ± 0,012	-13
T. terrestris 0,1%	0,223 ± 0,019	-17

10

Ces résultats montrent que l'extrait de Tribulus terrestris entraîne une diminution significative de l'activité de la tyrosinase comparable à celle de l'acide kojique.

L'ensemble de ces résultats montre que l'extrait de Tribulus terrestris, utilisé isolément, a une activité dépigmentante significative, bien que faible.

15

**REVENDEICATIONS**

1. Composition cosmétique pour la pigmentation de la peau, comprenant de l'huile de chaulmoogra et/ou ses composants et un extrait de Tribulus terrestris dans un rapport en poids Tribulus terrestris / huile de chaulmoogra  
5 compris entre 1:1.000 et 1:5.

3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les composants de l'huile de chaulmoogra sont les acides chaulmoogrique, hydnocarpique et gorlique, ainsi que leurs sels et esters.

10 3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle comprend les sels ou esters des acides chaulmoogrique, hydnocarpique et gorlique.

4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que les sels et esters sont choisis parmi les esters de méthyle, d'éthyle ou de benzyle, ainsi que les sels de sodium  
15 ou de potassium.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la teneur en huile de chaulmoogra, ou en acides ou sels ou esters est comprise  
20 entre 0,1 et 20% en poids par rapport au poids total de la composition.

6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que la teneur en huile de chaulmoogra, ou en acides ou sels ou esters est comprise entre 2 et 10% en poids par  
25 rapport au poids total de la composition.

7. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'extrait de Tribulus terrestris est obtenu à partir de graines ou fruits préalablement séchés et broyés.

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée  
30 en ce que l'extrait de Tribulus terrestris est un extrait hydroglycolique.

9. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la teneur en extrait de Tribulus terrestris est

comprise entre 0,01 et 0,5% en poids par rapport au poids total de la composition.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le rapport en  
5 poids de l'extrait de Tribulus terrestris à l'huile de chaulmoogra dans la composition est compris entre 1:200 et 1:20.

11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la teneur en huile  
10 de chaulmoogra, ou en acides ou sels ou esters est comprise entre 2 et 10% en poids, et la teneur en extrait de Tribulus terrestris est comprise entre 0,05 et 0,2% en poids par rapport au poids total de la composition.

12. Procédé de traitement cosmétique de la peau, pour la  
15 pigmentation de zones dépigmentées ou non pigmentées, par application d'une composition à base d'huile de chaulmoogra et d'extrait de Tribulus terrestris sur la zone de la peau nécessitant un tel traitement.