

THE GLOBAL INFORMATION ON COSMETICS & FRAGRANCES

# expression | cosmétique

## Guide 2023

des ingrédients cosmétiques  
of cosmetic ingredients

[www.clariant.com/actives-naturalorigins](http://www.clariant.com/actives-naturalorigins)

# Bien-être émotionnel grâce au poivre de Timut

L'ingrédient actif est basé sur le poivre Timut, une épice de l'Himalaya, qui protège les neurones sensoriels du vieillissement et soutient la prolifération des kératinocytes. TiMood™ améliore l'apparence de la peau grâce à un teint plus homogène et a un effet positif à long terme sur le bien-être émotionnel.

## Emotional well-being with Timut pepper

The active ingredient is based on timut pepper, a spice from the Himalayas, which protects sensory neurons from aging and supports the proliferation of keratinocytes. TiMood™ improves the appearance of the skin due to more homogenous and healthy skin complexion and has a long-term positive effect on emotional wellbeing.

PAR/BY

**Dr. Kathrin Nowak,**

Responsable de projet scientifique

Scientific Project Manager

**Dr. Katharina Kappler,**

Responsable de projet scientifique

Scientific Project Manager

**Dr. Franziska Wandrey,**

Responsable de la Recherche

Head of Research

**Dr. Stéphane Poigny,**

Directeur Recherche et Développement France

R&D Director France

MIBELLE GROUP BIOCHEMISTRY

### Altération du bien-être émotionnel

Les facteurs de stress pour la population, tels que les catastrophes naturelles, les épidémies de maladies infectieuses et les crises violentes, ont un impact sur la société et entraînent souvent de graves conséquences pour la santé. Ces dernières années, le changement climatique, la pandémie de Covid-19 et la crise ukrainienne sont devenus des préoccupations mondiales qui ont accru le stress de la population, en particulier en renforçant les problèmes de santé mentale<sup>(1,2)</sup>. Il est intéressant de noter que le stress mental peut affecter l'ensemble du corps, y compris la peau, provoquant et amplifiant les imperfections cutanées telles que les éruptions cutanées, l'acné ou l'eczéma<sup>(3,4)</sup>. Inversement, les problèmes de peau augmentent l'inconfort personnel et ont un effet négatif sur le bien-être émotionnel.

### Impairment of emotional wellbeing

Population stressors such as natural disasters, outbreaks of infectious diseases, and violent crises impact society and often lead to serious health outcomes. In recent years, climate change, the Covid-19 pandemic, and the Ukraine crisis have become global concerns that increased stress in the population, in particular, reinforcing mental health problems<sup>(1,2)</sup>. Interestingly, mental stress can affect our whole body including the skin, causing, and amplifying skin imperfections such as skin rashes, acne or eczema<sup>(3,4)</sup>. Conversely, skin complaints enhance personal discomfort and additionally negatively affect the emotional wellbeing.

Nn



Le *sourcing* du poivre du Timut.  
Source of Timut pepper.

### Poivre de Timut comme source d'actif

Le poivre de Timut (*Zanthoxylum alatum/armatum*) (Photo) appartient à la famille des agrumes (*Rutaceae*) et est originaire des parties méridionales de l'Himalaya, en particulier du Népal, d'où son nom de poivre népalais. Seules quelques épices peuvent pousser dans les hautes altitudes et le fruit, la baie de timur, a un goût caractéristique de pamplemousse et une sensation de picotement de la langue comme le poivre du Sichuan, qui lui est étroitement apparenté, bien qu'il ne s'agisse pas d'un poivre. Le poivre de Timut a une longue histoire d'applications médicinales, notamment pour le traitement de la dépression, des troubles gastro-intestinaux et digestifs, ainsi que pour le traitement topique des maux de dents, des irritations cutanées et des plaies <sup>(5)</sup>. Dans nos recherches précédentes, il a été observé que l'application orale du poivre peut améliorer les fonctions cognitives en termes d'apprentissage et de mémoire <sup>(6)</sup>. C'est pourquoi l'activité de l'extrait sur les neurones sensoriels de la peau et l'amélioration de la peau après application topique ont été étudiées.

### Modèle *in vitro* d'innervation de la peau

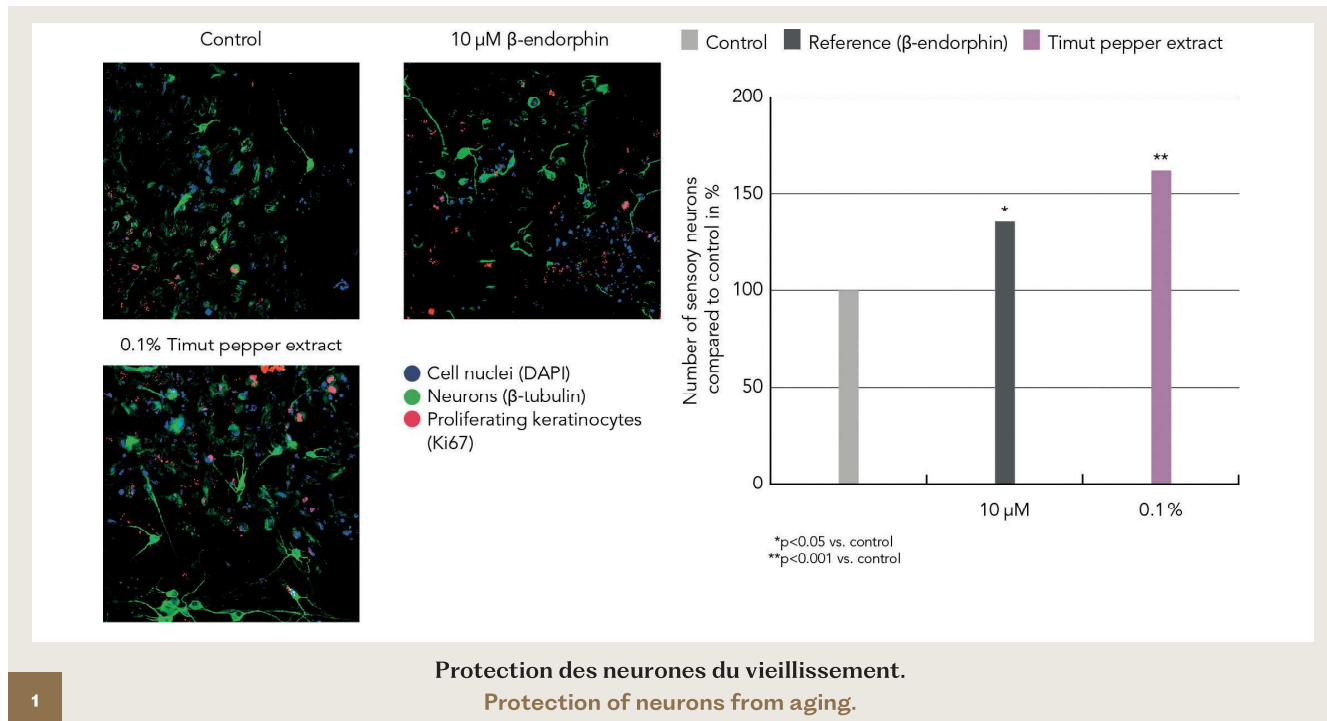
La capacité de l'extrait de poivre de Timut à affecter l'innervation de la peau a été étudiée dans un modèle de co-culture avec des neurones sensoriels et des kératinocytes humains. La durée de la co-culture était de 9 jours pour simuler un processus de vieillissement. Les cellules ont été traitées soit avec l'extrait à 0,1%, soit avec le  $\beta$ -endorphine de référence à une concentration de 10  $\mu$ M, soit laissées sans traitement. Après incubation, les neurones sensoriels et les kératinocytes ont été évalués et comparés aux cellules non traitées.

### Timut pepper as a source for cosmetic ingredients

Timut pepper (*Zanthoxylum alatum/armatum*) (Photo) belongs to the citrus family (*Rutaceae*) and is native to the southern parts of the Himalayas, especially Nepal, which is why it is also called Nepalese pepper. Only a few spices can grow in the high altitudes and the fruit Timut pepper has characteristic grapefruit-like taste and a tongue-tingling sensation like the closely related Sichuan pepper, although it is not a pepper. Timut pepper has a long history in medicinal application including treatment of depression, gastrointestinal and digestive disorders, and the topical treatment of toothache, skin irritation, and wounds <sup>(5)</sup>. In our previous research, it was observed that oral application of Timut pepper can improve cognitive functions in terms of learning and memory <sup>(6)</sup>. Therefore, the activity of the extract on skin sensory neurons and skin improvement after topical application was investigated.

### *In vitro* skin innervation model

The ability of Timut pepper extract to affect skin innervation was investigated in a co-culture model with human sensory neurons and keratinocytes. The duration of the co-culture was 9 days to simulate an aging process. Cells were either treated with 0.1% of the extract or the reference  $\beta$ -endorphin at a concentration of 10  $\mu$ M or left untreated. After incubation, both sensory neurons and keratinocytes were assessed and compared to untreated cells.



## Protection neuronale

Comme les neurones sensoriels ne prolifèrent pas dans le modèle de co-culture, leur nombre diminue avec le temps en raison de la perte naturelle qui représente le vieillissement neuronal. Après l'incubation avec les composés testés, le nombre de neurones sensoriels ainsi que la longueur des neurites ont été évalués (**Figure 1**). Le traitement avec l'extrait à 0,1 % a conduit à un nombre significativement plus élevé de neurones sensoriels (+62 %) et à une augmentation de la longueur des neurites (+18 %) par rapport au contrôle non traité. L'augmentation était comparable à celle du composé de référence β-endorphine, qui est connu pour avoir un impact positif sur la fonction neuronale. Ces résultats indiquent que le poivre peut protéger les neurones du processus de vieillissement naturel. Par conséquent, l'hypothèse que le poivre de Timut peut favoriser une bonne innervation de la peau a été émise.

## Augmentation de la prolifération des kératinocytes et de la libération de dopamine

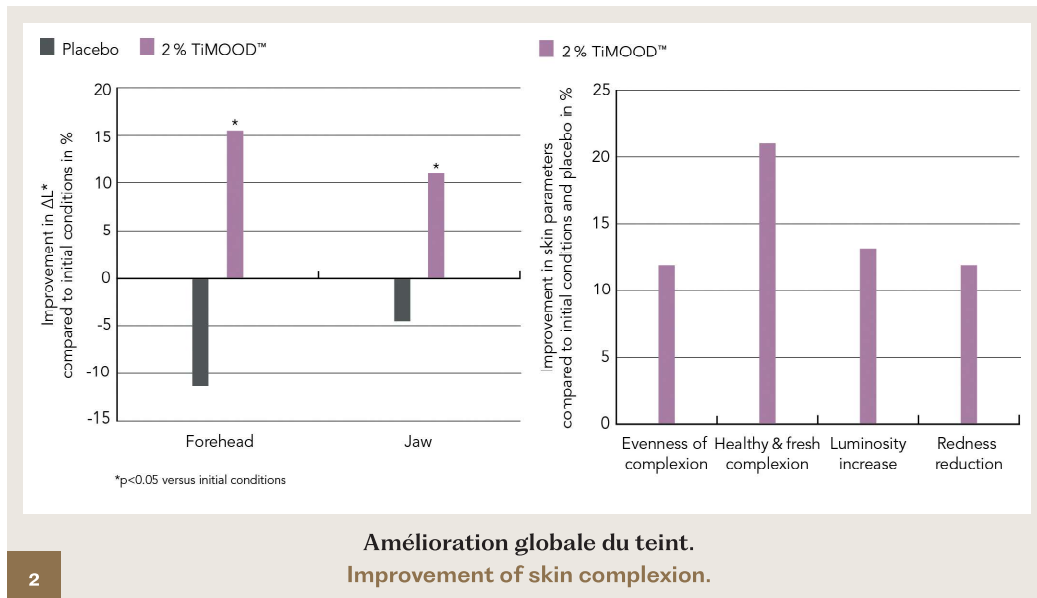
Outre les neurones sensoriels, l'état prolifératif des kératinocytes a été étudié à l'aide du marqueur de prolifération Ki67. La prolifération des kératinocytes a augmenté de 108 % par rapport au contrôle. De plus, après 8 jours de traitement, la libération du neurotransmetteur dopamine a été mesurée par Elisa.

## Neuronal protection

Since the sensory neurons do not proliferate in the co-culture model, the number of neurons decrease over time due to natural loss representing neuronal aging. After the incubation with the test compounds the number of sensory neurons as well as the neurite length was evaluated (**Figure 1**). Treatment with the extract at 0.1% led to a significantly higher number of sensory neurons (+62%) and increased neurite length (+18%) compared to the untreated control. The increase was comparable to the reference compound β-endorphin, which is known to positively impact neuronal function. These results indicate that Timut pepper can protect neurons from the natural aging process. Therefore, it has been hypothesized that Timut pepper may promote good innervation of the skin.

## Enhanced keratinocyte proliferation and dopamine release

Next to the sensory neurons, the proliferative status of keratinocytes was studied using the Ki67 proliferation marker. Keratinocyte proliferation significantly increased compared to the control by 108%. Moreover, after 8 days of treatment the release of the neurotransmitter dopamine was measured by Elisa. Treatment



2

Le traitement avec 0,1 % d'extrait de poivre a augmenté la libération de dopamine de 17 %. La prolifération épidermique est réduite dans la peau âgée, ce qui entraîne un amincissement de l'épiderme et affecte l'innervation de la peau. Le poivre augmentant la prolifération des kératinocytes, il pourrait contrecarrer l'amincissement de l'épiderme induit par le vieillissement. Un plus grand nombre de kératinocytes peut à son tour influencer la croissance des neurones sensoriels et des neurites, ce qui pourrait conduire à des neurones et à une peau plus fonctionnels.

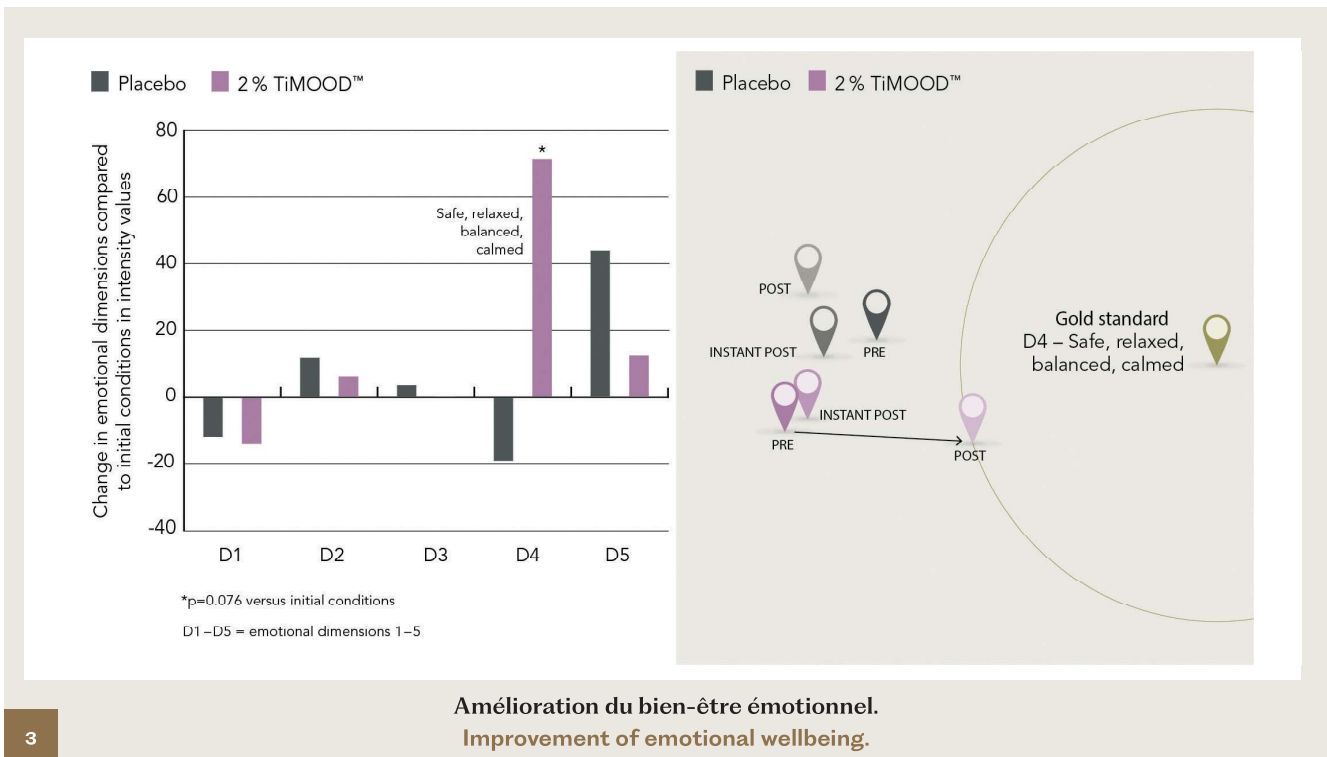
### Amélioration globale du teint

Pour approfondir l'étude de l'efficacité de l'ingrédient actif TiMood™ à base de poivre de Timut sur la peau, une étude clinique contrôlée par placebo sur un panel de 43 volontaires qui se sentent stressés et/ou mal à l'aise dans leur peau a été réalisée (Figure 2). Les volontaires âgés de 40 à 61 ans (âge moyen : 49,6 ans) ont été répartis en deux groupes appliquant soit une crème contenant 2 % de l'actif, soit le placebo correspondant, deux fois par jour sur leur visage pendant 28 jours. Le teint de la peau a été évalué en mesurant l'uniformité du teint au début et à la fin de l'étude. L'uniformité de la peau a été évaluée par l'écart-type du L\* (clarté) ou du b\* (bleu-jaune) sur la région de la mâchoire et du front. Pour cela, 20 points différents sur chaque région ont été mesurés à l'aide d'un spectrophotomètre. L'application de 2 % de TiMood™ a significativement amélioré l'uniformité du teint de la peau par rapport aux conditions initiales, alors que la mesure était légèrement réduite dans le groupe placebo. L'écart-type des valeurs L\* ( $\Delta L^*$ ) a diminué de 26,4 %

with 0.1% pepper extract enhanced dopamine release by 17%. Epidermal proliferation is reduced in aged skin, leading to thinning of the epidermis and thus affecting skin innervation. Since the pepper increased keratinocyte proliferation, it might counteract aging-induced epidermal thinning. A higher number of keratinocytes may in turn influence the growth of sensory neurons and neurites, which could lead to more functional neurons and skin.

### Improved skin complexion

To further investigate the efficacy of the Timut pepper-based active ingredient TiMood™ on the skin, a placebo-controlled clinical study on a panel of 43 volunteers that feel stressed and/or uncomfortable in their skin was performed (Figure 2). The volunteers aged between 40 and 61 years (mean age: 49.6 years) were split into two groups either applying a cream containing 2% active ingredient or the corresponding placebo twice daily on their face for 28 days. Skin complexion was assessed by measuring the skin tone evenness at the beginning and the end of the study. The evenness of the skin was evaluated by the standard deviation of the L\* (lightness) or b\* (blue-yellow) on the jaw and forehead region. For this, 20 different spots on each region were measured by a spectrophotometer. Application of 2% TiMood™ significantly improved skin tone evenness compared to initial conditions, whereas the measure was slightly reduced in the placebo group. The standard deviation of L\* values ( $\Delta L^*$ ) decreased by 26.4% on the forehead and by 15.5% on the jaw compared to initial conditions and placebo. A similar outcome was observed for the  $\Delta b^*$  value. Furthermore, the positive effect of the active on skin complexion was confirmed by expert grading based on images taken before and after 28 days of application. The expert grading confirmed an increased evenness of the complexion. Moreover, the grading



sur le front et de 15,5 % sur la mâchoire par rapport aux conditions initiales et au placebo. Un résultat similaire a été observé pour la valeur  $\Delta b^*$ . En outre, l'effet positif de TiMood™ sur le teint de la peau a été confirmé par un classement d'experts basé sur des images prises avant et après 28 jours d'application. L'expert a confirmé une augmentation de l'uniformité du teint. En outre, l'évaluation a révélé une amélioration de la luminosité de la peau ainsi qu'un teint plus frais et plus sain et une réduction des rougeurs de la peau. Tous les paramètres se sont améliorés de 12 à 21 % par rapport au placebo. Dans le même ordre d'idées, l'auto-évaluation a révélé que 76 % des volontaires ont déclaré que leur peau était plus lumineuse, moins terne et que le teint était plus uniforme après le traitement par TiMood™. En outre, 76 % des volontaires ont reconnu que le produit donnait à la peau une apparence plus saine et plus éclatante.

### Amélioration du bien-être émotionnel

Comme il est connu que la prise orale de poivre de Timut a un effet positif sur les fonctions cognitives, les impacts de l'application topique de TiMood™ sur le bien-être émotionnel ont été analysés (Figure 3). Par conséquent, les volontaires qui se sentent stressés et/ou mal à l'aise dans leur peau ont effectué un test neuropsychologique (EmoCompass®) pour évaluer leur humeur. En général, l'EmoCompass® est un outil d'étude de marché utilisé

revealed improved skin luminosity as well as a fresher and healthier complexion and reduced skin redness. All parameters improved by 12-21% compared to the placebo. In line with this, the self-evaluation revealed that 76% of volunteers stated that their skin was more luminous, less dull, and the skin tone was more even after the treatment with TiMood™. Furthermore, 76% of volunteers agreed that the product gave the skin a healthier and more radiant appearance.

### Enhanced emotional wellbeing

Since it is known that oral intake of timut pepper has a positive effect on cognitive function, the impacts of topical application of TiMood™ on emotional well-being were analyzed (Figure 3). Therefore, the volunteers that feel stressed and/or uncomfortable in their skin performed a neuropsychological test (EmoCompass®) to evaluate their mood. In general, the EmoCompass® is a market research tool that is used to determine the emotions of consumers based on the principles of neuromarketing. The analysis of the EmoCompass® is used for marketing decisions for fast-moving consumer goods (FMCG). In

pour déterminer les émotions des consommateurs sur la base des principes du neuromarketing. L'analyse de l'EmoCompass® est utilisée pour la prise de décisions marketing dans le domaine des biens de consommation à rotation rapide. Dans l'étude clinique, le test EmoCompass® a été réalisé le premier jour avant (prétest) et après (post-test instantané) la première application du produit et après 28 jours d'application du produit (post-test). Pour ce test, la question suivante a été posée aux volontaires : « *Comment vous sentez-vous ?* » Ensuite, les volontaires ont répondu à la question de manière non verbale en créant des motifs abstraits de formes et de couleurs codées sur un écran d'ordinateur. Contrairement à d'autres évaluations émotionnelles utilisant des photographies ou des images visuelles moins abstraites, le motif créé n'est pas influencé par des associations ou des souvenirs personnels. Par conséquent, dans cette méthode, les émotions du volontaire ne sont pas déformées par la traduction en langage, et le motif créé représente donc une image émotionnelle personnelle impartiale. Les images émotionnelles ont été analysées et représentées selon cinq dimensions émotionnelles. Le test EmoCompass® a montré que l'application de 2 % de TiMood™ améliorerait de manière significative la 4<sup>e</sup> dimension émotionnelle couvrant le sentiment de calme, d'équilibre, de sécurité et de détente après 28 jours. L'effet n'a pas été observé dans le groupe placebo ou immédiatement après l'application du produit, ce qui suggère qu'il est indépendant de la texture et du parfum du produit. L'auto-évaluation a confirmé l'amélioration du bien-être émotionnel des volontaires stressés. Près du double des volontaires ayant appliqué TiMood™ ont confirmé qu'ils étaient moins stressés et qu'ils « *ressentaient une vague d'énergie positive venant de l'intérieur* ». Ainsi, l'application topique de TiMood™ favorise le bien-être émotionnel en évoquant un sentiment de confort.

La société mondiale se caractérise par des niveaux de stress accrus en raison de facteurs de stress démographiques tels que le changement climatique et la pandémie de Covid-19. L'amélioration du bien-être émotionnel est devenue une priorité de notre société et joue donc un rôle important dans l'industrie cosmétique. L'application topique de l'ingrédient actif TiMood™, conduit à un teint de peau homogène et à un bien-être émotionnel équilibré. ●

the clinical study, the EmoCompass® test was performed on the first day before (pretest) and after (instant posttest) the first application of the product and after 28 days of product application (posttest). For the test, the volunteers were asked the question "*How do you feel?*". Subsequently, the volunteers answered the question nonverbally by creating abstract patterns of coded shapes and colors on a computer screen. Unlike other emotional assessments using photographs or less abstract visual images, the pattern created is not influenced by associations or personal memories. Therefore, in this method, the volunteer's emotions are not distorted by translation into language, and the pattern created therefore represent an unbiased personal emotional image. The emotional images were analyzed and represented in five emotional dimensions. The EmoCompass® test showed that the application of 2% TiMood™ significantly improved the 4<sup>th</sup> emotional dimension covering the feeling of being calmed, balanced, safe and relaxed after 28 days. The effect was neither observed in the placebo group nor immediately after product application, suggesting that it is independent of the texture and fragrance of the product. The self-evaluation confirmed the increased emotional wellbeing of the stressed volunteers. Almost double the number of volunteers that applied TiMood™ confirmed that they were less stressed and "*feel a wave of positive energy coming from within*". Thus, topical application of TiMood™, which is based on the fruit of Timut pepper, leads to a homogeneous skin complexion and a balanced emotional wellbeing.

Global society is characterized by increased stress levels due to demographic stressors such as climate change and the Covid-19 pandemic. Improving emotional well-being has become a priority for our society, and therefore plays an important role in the cosmetics industry. Topical application of the active ingredient TiMood™, leads to even skin tone and balanced emotional well-being. ●

## Références / Reference

- (1) Barchielli B, et al. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(19).
- (2) Weierstall-Pust R, et al. BMC Public Health. 2022;22(1):2233.
- (3) Mento C, et al. Int J Psychol Res (Medellin). 2020;13(1):71-86.
- (4) Arck PC, et al. J Invest Dermatol. 2006;126(8):1697-704.
- (5) Phuyal N, et al. ScientificWorldJournal. 2020;2020:8780704.
- (6) Kennedy D, et al. Nutrients. 2019;11(12).