

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una combinación que comprende cantidades terapéuticamente efectivas de:
 - (a) un inhibidor de BRAF que es metil N-[(2S)-1-({-4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato (COMPUESTO A) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
 - (b) al menos un inhibidor de MEK (COMPUESTO B) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y
 - (c) un anticuerpo anti-EGFR (COMPUESTO C).
2. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el inhibidor de BRAF es metil N-[(2S)-1-({-4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato amorfo o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
3. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que dicho al menos un inhibidor de MEK es 6-(4-bromo-2-fluorofenilendamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxietoxi)-amida o una sal farmacéuticamente aceptable de la esta.
4. Una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que dicho al menos un inhibidor de MEK es 6-(4-bromo-2-fluorofenilendamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxietoxi)-amida cristalizada.
5. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicha 6-(4-bromo-2-fluorofenilendamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxietoxi)-amida cristalizada se caracteriza por tener los picos de difracción de XRPD (2θ grados) a 20,38 y 28,39.
6. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicha 6-(4-bromo-2-fluorofenilendamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxietoxi)-amida cristalizada se caracteriza por tener picos de difracción de XRPD (2θ grados) a 20,38, 28,39 y 11,18.
7. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicha 6-(4-bromo-2-fluorofenilendamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxietoxi)-amida cristalizada se caracteriza por tener picos de difracción XRPD (2θ grados) a 20,38, 28,39, 11,18 y 29,18.
8. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicha 6-(4-bromo-2-fluorofenilendamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxietoxi)-amida cristalizada se caracteriza por tener picos de difracción XRPD (2θ grados) a 20,38, 28,39, 11,18, 29,18, 22,43 y 22,75.

9. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicha 6-(4-bromo-2-fluorofenilendamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxietoxi)-amida cristalizada se caracteriza por tener picos de difracción XRPD (2θ grados) a 20,38, 28,39, 11,18, 29,18, 22,43, 22,75, 25,23, 16,05 y 11,82.
10. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicha 6-(4-bromo-2-fluorofenilendamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxietoxi)-amida cristalizada se caracteriza se caracteriza por tener picos de difracción XRPD (2θ grados) a 20,38, 28,39, 11,18, 29,18, 22,43, 22,75, 25,23, 16,05, 11,82, 23,74, 16,33 y 19,00.
11. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicha 6-(4-bromo-2-fluorofenilendamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxietoxi)-amida cristalizada se caracteriza por tener picos de difracción XRPD (2θ grados) enumerados en la Tabla A.
12. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicha 6-(4-bromo-2-fluorofenilendamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxietoxi)-amida cristalizada tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 8.
13. Una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que el anticuerpo anti-EGFR es cetuximab.
14. Una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que el inhibidor de BRAF (COMPUESTO A), el inhibidor de MEK (COMPUESTO B) y el anticuerpo anti-EGFR (COMPUESTO C) son cada una formulada como formas de dosis única para la administración simultánea, separada o secuencial.
15. Una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en la que el inhibidor de BRAF (COMPUESTO A) esta formulado para la administración oral.
16. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el inhibidor de BRAF (COMPUESTO A) esta formulado como una cápsula.
17. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 16, en la que dicha cápsula comprende 75 mg de COMPUESTO A.
18. Una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en la que el inhibidor de MEK (COMPUESTO B) esta formulado para la administración oral.
19. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 18, en la que el inhibidor de MEK (COMPUESTO B) esta formulado como tableta.
20. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 19, en la que la tableta comprende 15 mg de COMPUESTO B.

21. Una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en la que el anticuerpo anti-EGFR (COMPUESTO C) esta formulado para administración intravenosa.
22. Un kit que comprende:
 - (a) un inhibidor de BRAF que es metil N-[(2S)-1-({-4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato (COMPUESTO A) o una sal farmacéuticamente aceptable de los este,
 - (b) al menos un inhibidor de MEK (COMPUESTO B) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y
 - (c) un anticuerpo anti-EGFR (COMPUESTO C).